



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Numéro de publication : **0 506 539 A1**

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt : **92400782.6**

Date de dépôt : **24.03.92**

Int. Cl.⁵ : **C07D 263/58, C07D 277/68,
C07D 413/12, A61K 31/425,
A61K 31/42**

Priorité : **25.03.91 FR 9103538**

Date de publication de la demande :
30.09.92 Bulletin 92/40

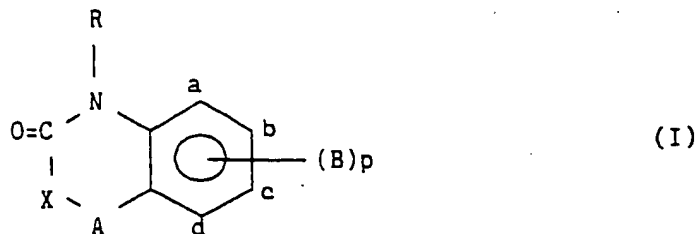
Etats contractants désignés :
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL
PT SE**

Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

Inventeur : **Yous, Said, UFR de Pharmacie,
Laboratoire
de Chimie Synthèse, 3 rue du Professeur
Laguesse
F-59045 Lille Cédex (FR)**
Inventeur : **Lesieur, Isabelle**
20 rue de Verdun
F-59147 Condecourt (FR)
Inventeur : **Depreux, Patrick**
75 rue Nationale
F-59280 Armentières (FR)
Inventeur : **Caignard, Daniel-Henri**
69bis rue Brancion
F-75015 Paris (FR)
Inventeur : **Guardiola, Béatrice**
6 rue Edouard Nortier
F-92200 Neuilly sur Seine (FR)
Inventeur : **Adam, Gérard**
9 clos du Mesnil - route du Pecq
F-78600 Le Mesnil le Roi (FR)
Inventeur : **Renard, Pierre**
50 avenue de Villeneuve l'Etang
F-78000 Versailles (FR)

54 Nouveaux amides alkyl hétérocycliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

57 Composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

A représente un atome d'oxygène ou de soufre,

X représente un groupement CH_2 ou une liaison simple,

R représente :

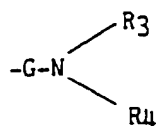
* ou bien un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur et dans ce cas $p = 1$ et B représente un chaînon $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_1-\text{CO}-\text{R}_2$ où R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

et R_2 représente :

- . un atome d'hydrogène,
- . un groupement cycloalkyle ou alkyle inférieur linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un atome d'halogène,
- . un groupement cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
- . un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur ou aryle substitué ou hétéroaryle substitué ou arylalkyle substitué, étant entendu que par groupement hétéroaryle on entend un

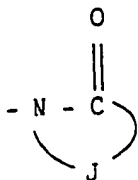
EP 0 506 539 A1

groupe ment insaturé mono ou bicyclique comprenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène, ou soufre chaque cycle comprenant 4 ou 5 sommets,
 . un groupe ment de formule :



G représentant un groupe ment alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un groupe ment alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène ou un groupe ment phényle ou phénylalkyle inférieur, ou R_3 et R_4 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, aromatique ou non, mono ou bicyclique comprenant éventuellement un autre hétéroatome choisis parmi azote, oxygène ou soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe ments alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué, étant entendu que dans les définitions de R_2 , R_3 et R_4 , le terme substitué affectant les groupe ments aryle et arylalkyle et hétéroaryle signifie que ces groupe ments sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène,
 ou bien R_1 forme avec R_2 et le groupe ment N-CO un système hétérocyclique de formule :



avec J étant un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone,

* ou bien un chaînon $(\text{CH}_2)_2-\text{NR}_1-\text{CO}-\text{R}_2$ avec R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment et dans ce cas p vaut 0 ou 1 et B représente un groupe ment alkoxy inférieur,
 Médicaments.

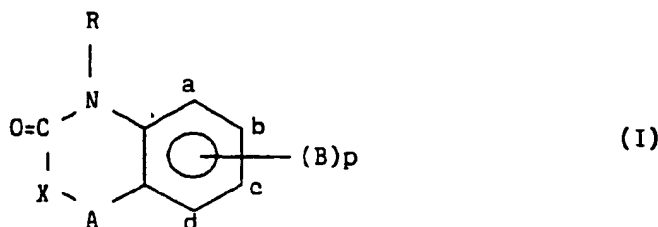
La présente invention concerne de nouveaux amides alkyl hétérocycliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Très peu d'amides alkyl hétérocycliques à motif benzoxazolinone, benzothiazolinone ou benzoxazinone ont été décrits. Quelques 3-(acétamido méthyl) benzoxazolinones ont été synthétisées (Khim. Geterotsikl. Soedin, 85, (9), 1185-8 et God. Sofii, Univ. Khim. Fak, 79, 70, Pt 2, 35-39) sans qu'il soit fait mention d'activité pharmacologique. Par ailleurs on connaît des 2-halo acétamides benzoxazolinoniques ou benzothiazolinoniques décrits comme herbicides (brevets GB 209478, Fr 2479221, US 4311858, US 4258196).

La 7-(2-trifluoroacétamido éthyl) benzothiazolinone a par ailleurs été décrite (J. Med. Chem. 87, 30, (7), 1166-1176) en tant que simple intermédiaire de synthèse.

La demanderesse a présentement découvert de nouveaux amides éthyl hétérocycliques qui possèdent la propriété de se fixer avec une très haute affinité sur les récepteurs de la mélatonine. Cette caractéristique rend les dérivés de l'invention intéressants dans les troubles du système nerveux central, - notamment en tant qu'anxiolytiques et antipsychotiques - de la circulation cérébrale et en tant qu'analgésiques. Les dérivés de l'invention sont également susceptibles d'être utilisés comme régulateur de l'ovulation ainsi que dans le traitement de certains cancers de par leurs propriétés immunostimulantes.

Plus particulièrement, l'invention concerne les dérivés de formule générale (I) :



dans laquelle

A représente un atome d'oxygène ou de soufre,

X représente un groupement CH_2 ou une liaison simple,

R représente :

* ou bien un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur et dans ce cas $p = 1$ et B représente un chaînon $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_1-\text{CO}-\text{R}_2$ où R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

et R_2 représente :

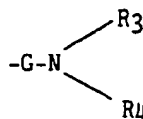
. un atome d'hydrogène,

. un groupement cycloalkyle ou alkyle inférieur linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un atome d'halogène,

. un groupement cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

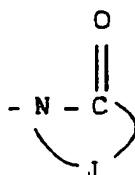
. un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur ou aryle substitué ou hétéroaryle substitué ou arylalkyle substitué, étant entendu que par groupement hétéroaryle on entend un groupement insaturé mono ou bicyclique comprenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène, ou soufre chaque cycle comprenant 4 ou 5 sommets,

. un groupement de formule :

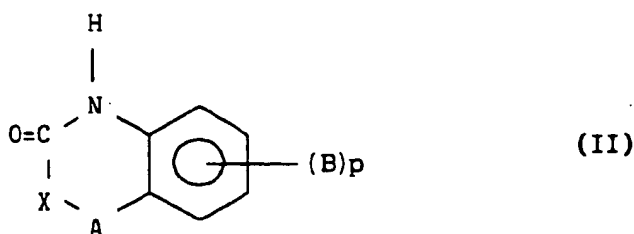


G représentant un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

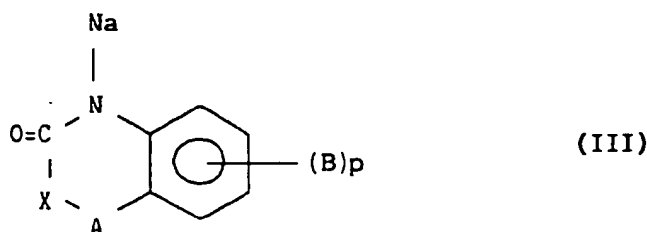
R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène ou un groupement phényle ou phénylalkyle inférieur, ou R_3 et R_4 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, aromatique ou non, mono ou bicyclique comprenant éventuellement un autre hétéroatome choisis parmi azote, oxygène ou soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué, étant entendu que dans les définitions de R_2 , R_3 et R_4 , le terme substitué



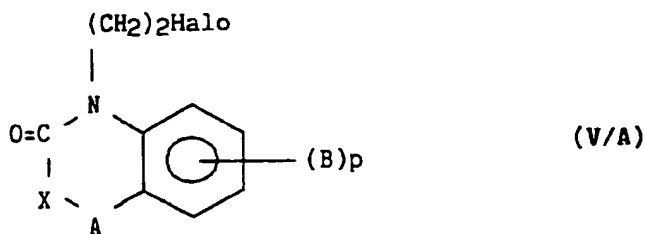
• lorsque B est différent du chaînon $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{COR}_2$ en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :



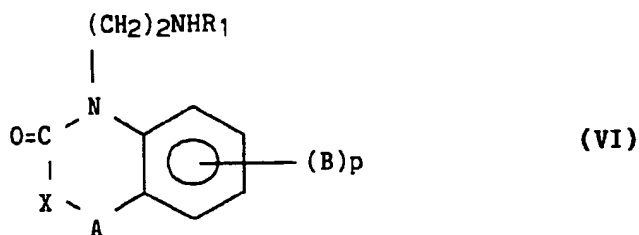
dans laquelle A, B, p et X ont la même définition que dans la formule (I) à l'exception du cas où B représente un chaînon $-CH_2-CH_2-NR_1COR_2$, que l'on traite par un agent alcalin pour obtenir un dérivé de formule (III) :


$$\text{Hal}(\text{CH}_2)_2\text{Hal} \quad (\text{IV/A})$$

ou Hal et Halo identiques ou différents représentent un atome d'halogène, pour obtenir un dérivé de formule (V/A) :



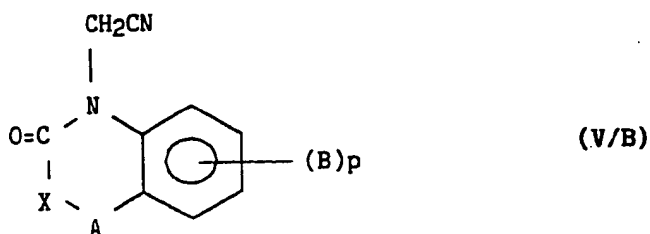
dans laquelle A, X, B, p et Halo ont la même signification que précédemment, que l'on traite par une amine de formule HNR₁ où R₁ a la même définition que dans la formule (I) pour obtenir un dérivé de formule (VI) :



dans laquelle A, B, p, R₁ et X ont la même définition que précédemment, - ou bien par un dérivé de formule (IV/B) :



dans laquelle Hal a la même signification que précédemment, pour obtenir un dérivé de formule (V/B) :

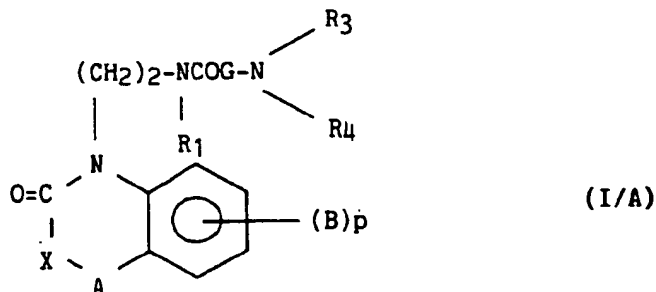


dans laquelle X, A, B et p ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (V/B) que l'on soumet à un agent de réduction puis, lorsque dans le dérivé de formule (I) que l'on souhaite obtenir R₁ représente un groupement alkyle inférieur, à un agent d'alkylation, pour obtenir un dérivé de formule (VI) telle que définie précédemment, dérivé de formule (VI) que l'on traite : - soit par un dérivé de formule (VII) :

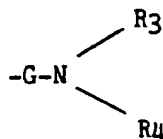


dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄

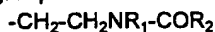
ayant la même signification que dans la formule (I),
éventuellement en présence d'un agent alcalin,
pour conduire à un dérivé de formule (I/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :



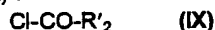
dans laquelle A, B, X, R₁, R₃, R₄, G et p ont la même définition que précédemment,
R₂ signifiant ici un groupement :



à la condition que B ne représente pas un groupement :



que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie ou cristallisation et
que l'on salifie, si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable,
- soit par un chlorure d'acide de formule (IX) :

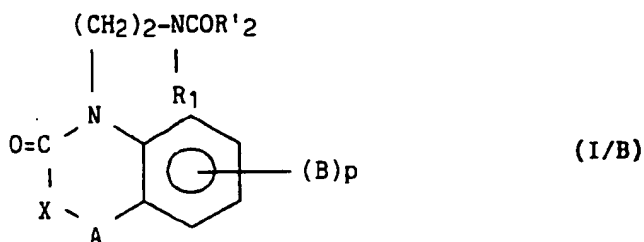


ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R'₂ signifiant ici :

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle, le terme hétéroaryle ayant la même signification que précédemment,

pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :

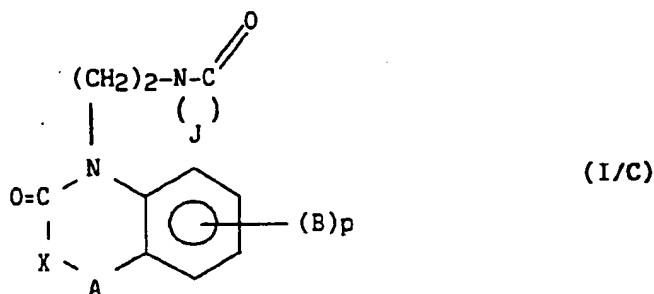


cas particulier des dérivés de formule (I) dans laquelle m, X, A, B, p, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment, B ne pouvant représenter un chaînon -CH₂-CH₂-NR₁-COR₂,

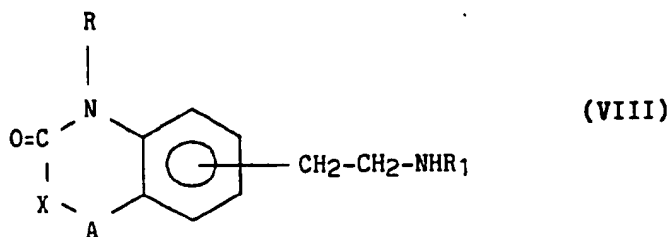
que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation,
dérivé de formule (I/B) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (X) :



dans laquelle R_3 et R_4 ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment définis qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable, dérivé de formule (I/B) qui lorsque R'_2 représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R_1 représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/C) :



dans laquelle B, p, X et A ont la même signification que précédemment étant entendu que B ne peut représenter un groupement $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NRCOR}_2$ et J représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_2 forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles inférieur, que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie, lorsque B représente un chaîon $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{COR}_2$ et p représente 1, en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (VIII) :



dans laquelle R_1 , R, X et A ont la même définition que dans la formule (I), dérivés décrits dans la demande de brevet Fr 90.11866, dans les brevets US 4554284 et 4558060, que l'on traite :

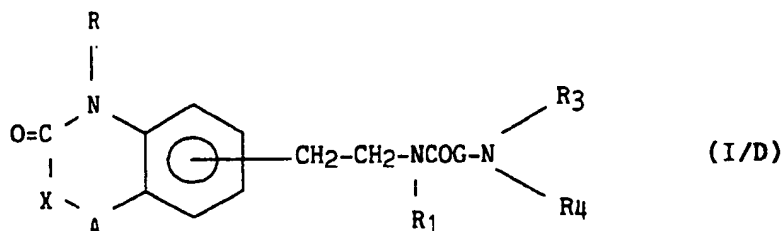
* ou bien par un dérivé de formule (VII) :



dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/D), cas particulier des dérivés de formule (I) :

5

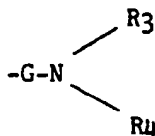
10



15

dans laquelle X et A, R₁, R₃, R₄ et G ont la même définition que précédemment, et R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, R₂ signifiant ici un groupement :

20



25

que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation et que l'on salifie, si on le désire, par un acide pharmaceutiquement acceptable, ou lorsque R représente un atome d'hydrogène par une base pharmaceutiquement acceptable,

30

* ou bien par un chlorure d'acide de formule (IX) :



ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R'₂ signifiant ici :

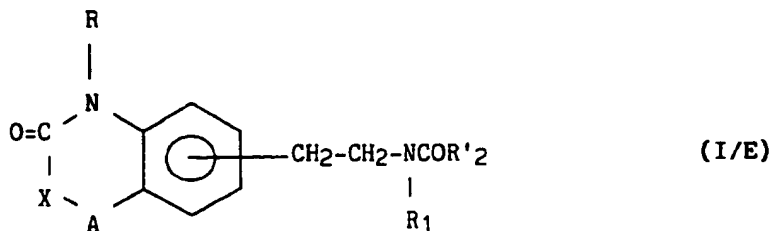
35

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle, le terme hétéroaryle ayant la même signification que précédemment,

pour conduire à un dérivé de formule (I/E) :

40

45



50

cas particulier des dérivés de formule (I) dans laquelle R₁, X, A et R'₂ ont la même définition que précédemment, R représente un groupement alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène,

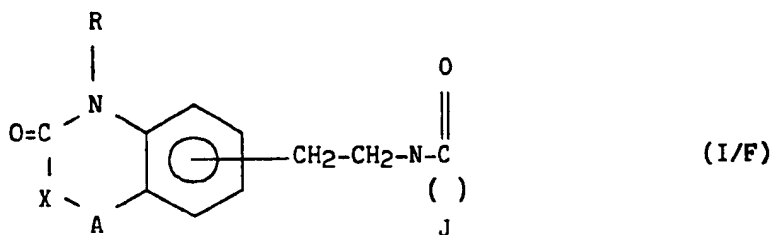
que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on salifie si on le désire par une base pharmaceutiquement acceptable lorsque R représente un atome d'hydrogène,

55

dérivé de formule (I/E) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (X) :



dans laquelle R_3 et R_4 ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/D) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable, dérivé de formule (I/E) qui lorsque R'_2 représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R_1 représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/F) :



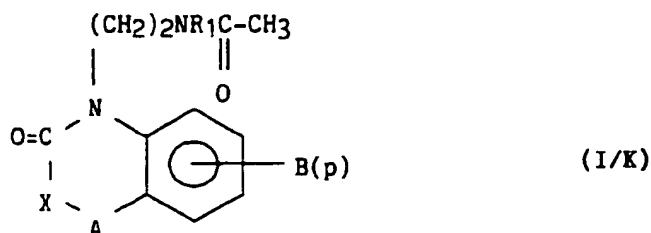
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, X et A ont la même signification que précédemment et J représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_2 forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles inférieurs, que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie et que l'on salifie, si on le désire, lorsque R représente un atome d'hydrogène par une base pharmaceutiquement acceptable.

Les produits de formule (VI) sont nouveaux et font partie de l'invention au même titre que les produits de formule (I) dont ils constituent des intermédiaires de synthèse à l'exception des composés pour lesquels :

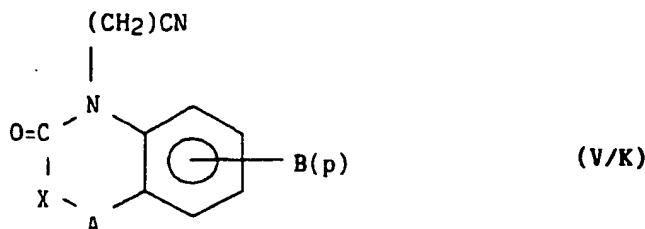
- X représente une liaison simple,
- A représente un atome de soufre, p représente 0.

Les produits de formule (V/A) et (V/B) pour lesquels p est différent de 0 sont également nouveaux et font également partie de l'invention au même titre que les produits de formule (I) dont ils constituent des intermédiaires de synthèse.

Un autre cas particulier concerne les dérivés de formule (I/K) :



que l'on obtient en une seule étape par réduction catalytique des dérivés de formule (V/K) en milieu d'anhydride acétique :



10 suivie si nécessaire de purification et lorsque R₁ représente un groupement alkyle inférieur du traitement par un agent alkylant.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

15 L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils sont peu toxiques, doués d'une bonne affinité pour les récepteurs de la mélatonine et qu'en outre ils augmentent de façon importante la synthèse de mélatonine par la glande pinéale. De plus, ils possèdent d'importantes activités sur le système nerveux central et en particulier, on a relevé des propriétés sédatives, anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, les insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, la régulation de l'appétit, l'insomnie, les troubles psychotiques, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la démence sénile, les divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, migraine, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale.

20 Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que les produits de l'invention possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont donc susceptibles d'être utilisés dans le traitement de certains cancers et qu'administrés par voie externe, ils sont utiles dans le traitement du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée, protègent la peau et favorisent la pousse des cheveux. Ils peuvent également avoir un usage vétérinaire pour leur propriété sur le pelage.

25 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) ou le cas échéant un de leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

30 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per/ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les ampoules buvables, injectables, etc...

35 La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 gramme par 24 heures.

40 Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE 1 :

45 **N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] ACETAMIDE**

STADE A :

(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL)ACETONITRILE

50 Dans un ballon de 250 cm³ contenant 100 cm³ d'éthanol absolu, ajouter par petits morceaux 0,1 atome-gramme de sodium sous agitation magnétique.

Laisser agiter jusqu'à dissolution totale du sodium. Ajouter 0,1 mole de la 6-méthoxy benzoxazolinone, poursuivre l'agitation pendant 30 minutes, puis porter à sec.

55 Le dérivé sodé obtenu est solubilisé dans 80 cm³ de diméthylformamide anhydre. Sous agitation magnétique ajouter 0,12 mole de chloroacétonitrile par l'intermédiaire d'une ampoule à brome. Chauffer à 80°C pendant 1 heure 30 minutes. Laisser refroidir, puis verser le milieu réactionnel dans 400 cm³ d'eau glacée.

Essorer le précipité formé, laver jusqu'à neutralité des eaux de lavage, sécher et recristalliser.

Solvant de recristallisation : Alcool à 95°

Rendement : 95%

Point de fusion : 142-143°C

Analyse élémentaire :

		C%	H%	N%
5	Calculé	: 58,82	3,95	13,72
	Trouvé	: 58,73	3,82	13,69

10

Spectrométrie dans l'infrarouge :(3060-2940) cm^{-1} , ν C-H1770 cm^{-1} , ν CO(O-CO-N)1630 cm^{-1} , ν C=C (aromatique)15 Spectrométrie de Résonance Magnétique nucléaire (CDCl_3) :3,85 ppm, (s, 3H), OCH_3 4,75 ppm, (s, 2H), $\text{CH}_2\text{-CN}$ 6,80 ppm, (massif, 2H), H_4 , H_8 7,05 ppm, (d, 1H), H_7

20

STADE B :**CHLORHYDRATE DE LA 2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYLAMINE**

25 Dans un ballon, dissoudre sous agitation magnétique 0,03 mole de (6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)acétonitrile dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane à température ambiante.

Ajouter lentement sous atmosphère d'azote 0,05 mole de sulfure de méthylborane à l'aide d'une ampoule à brome. Chauffer à reflux pendant 30 minutes. Refroidir dans un bain de glace, puis ajouter très lentement 30 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 6N. Chauffer à reflux pendant 30 minutes.

30 Laisser refroidir, essorer le précipité formé, laver avec 30 cm^3 d'acétone, sécher et recristalliser dans un solvant convenable.

Solvant de recristallisation : Alcool à 95°

Rendement : 83%

Point de fusion : > 260°C

Spectrométrie dans l'infrarouge :35 (3120-2500) cm^{-1} , ν NH_2 sel1770 cm^{-1} , ν CO(O-CO-N)(1635-1620) cm^{-1} , ν C=C (aromatique)Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :40 3,25 ppm, (t, 2H), $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ 3,75 ppm, (s, 3H), OCH_3 4,15 ppm, (t, 2H), $=\text{N-CH}_2$ 6,82 ppm, (dd, 1H), H_5 7,00 ppm, (d, 1H), H_7 7,40 ppm, (d, 1H), H_4 45 8,40 ppm, (signal, 2H), NH_2 disparaît dans D_2O **STADE C :****N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]ACETAMIDE**

50 Dissoudre 0,02 mole de chlorhydrate de 3-(amino-2-éthyl)6-méthoxy benzoxazolinone dans un mélange eau/chloroforme. Ajouter 0,02 mole de carbonate de potassium et laisser agiter pendant 1 heure.

Refroidir dans un bain de glace, puis ajouter lentement 0,022 mole de chlorure d'acétyle. Maintenir l'agitation pendant 1/2 heure. Porter à sec la phase chloroformique, puis recristalliser dans un solvant convenable.

Solvant de recristallisation : Alcool absolu

55 Rendement : 86%

Point de fusion : 162-164°C

Analyse élémentaire :

		C%	H%	N%
5	Calculé :	57,59	5,64	11,20
	Trouvé :	57,30	5,54	10,96

Spectrométrie dans l'infrarouge :

- 10 3320 cm⁻¹, v N-H
 (3060-2840)cm⁻¹, v C-H
 1765 cm⁻¹ v CO(O-CO-N)
 1640 cm⁻¹, v CO (amide)
 1620 cm⁻¹, v C=C (aromatique)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl₃)

- 15 1,94 ppm, (s, 3H), COCH₃
 3,60 ppm, (multiplet, 2H), CH₂-CH₂-NH
 3,80 ppm, (s, 3H), OCH₃
 3,95 ppm, (t, 2H), N-CH₂
 6,20 ppm, (signal, 1H), NH
 20 6,65 ppm, (massif, 2H), H₅, H₇
 6,96 ppm, (d, 1H), H₄

EXEMPLE 2 :25 **N[2-(5-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] ACETAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A la 6-méthoxy benzoxazolinone par la 5-méthoxy benzoxazolinone, on obtient :

STADE A :30 **(5-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL)ACETONITRILE**

Point de fusion : 148-149°C

Rendement : 93%

Analyse élémentaire :

		C%	H%	N%
35	Calculé :	58,82	3,95	13,72
40	Trouvé :	58,55	3,71	13,61

Spectrométrie dans l'infrarouge :

- 45 (3060-2900) cm⁻¹, v C-H
 1790 cm⁻¹, v CO(O-CO-N)
 1620 cm⁻¹, v C=C (aromatique)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl₃) :

- 50 3,86 ppm, (s, 3H), OCH₃
 4,75 ppm, (s, 2H), CH₂-CN
 6,70 ppm, (massif, 2H), H₄, H₆
 7,20 ppm, (d, 1H), H₇

STADE B :**CHLORHYDRATE DE 2-(5-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYLAMINE**

55 Solvant de recristallisation : Alcool à 95°

Rendement : 81%

Point de fusion : >260°C

Spectrométrie dans l'infrarouge :

(3120-2500), ν NH₂ sel
 1765 cm⁻¹ ν CO(O-CO-N)
 1620 cm⁻¹, ν C=C (aromatique)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl₃) :

5 3,25 ppm, (t, 2H), = CH₂ - CH₂ - NH₂
 3,75 ppm, (s, 3H), OCH₃
 4,16 ppm, (t, 2H), -CH₂-CH₂
 6,70 ppm, (dd, 1H), H₈
 (7-7,40) ppm, (massif, 2H), H₄, H₇
 10 9,50 ppm (signal, 2H) NH₂ disparaît dans D₂O

STADE C :

N[2-(5-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] ACETAMIDE

15 Solvant de recristallisation : Toluène

Rendement : 87%

Point de fusion : 118-120°C

Analyse élémentaire :

		C%	H%	N%
20	Calculé	: 57,59	5,64	11,20
	Trouvé	: 57,50	5,57	11,26

Spectrométrie dans l'infrarouge :

25 3300 cm⁻¹, ν N-H (amide)
 (3060-2840) cm⁻¹, ν C-H
 1765 cm⁻¹, ν CO(O-CO-N)
 30 1655 cm⁻¹, ν CO (amide)
 1630 cm⁻¹, ν C=C (aromatique)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl₃) :

35 1,93 ppm, (s, 3H), COCH₃
 3,58 ppm, (multiplet, 2H), CH₂-NH
 3,80 ppm, (s, 3H), OCH₃
 3,94 ppm, (t, 2H), CH₂N=
 6,25 ppm, (signal, 1H), NH
 6,64 ppm, (massif, 2H), H₄, H₈
 40 7,10 ppm, (d, 1H), H₇,

EXEMPLE 3 :

N[2-(5-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] ISOBUTYRAMIDE

45 En procédant comme dans l'exemple 2, Stade C, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'isobutyryle, on obtient le produit du titre.

Solvant de recristallisation : Toluène-Hexane

Rendement : 82%

Point de fusion : 130-131°C

Analyse élémentaire :

		C%	H%	N%
50	Calculé	: 60,41	6,52	10,06
55	Trouvé	: 60,55	6,66	10,01

Spectrométrie dans l'infrarouge :

3300 cm⁻¹, ν N-H

(3080-2840) cm^{-1} , ν C-H
 1760 cm^{-1} , ν CO (O-CO-N)
 1640 cm^{-1} , ν CO (amide)
 1625 cm^{-1} , ν C=C (aromatique)

5 Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

1,10 ppm, (d, 6H), $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 2,25 ppm, (multiplet, 1H), CH
 3,75 ppm, (s, 3H), OCH_3
 6,20 ppm, (signal, 1H), NH
 10 6,60 ppm, (massif, 2H), H_4 , H_8
 7,10 ppm, (d, 1H), H_7

EXEMPLE 4 :

15 **N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] ISOBUTYRAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 2 - stade C, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'isobutyryle, on obtient le produit du titre.

Solvant de recristallisation : Toluène

Point de fusion : 161-162°C

20 Rendement : 86%

Analyse élémentaire :

		C%	H%	N%
25	Calculé :	60,41	6,52	10,06
	Trouvé :	60,36	6,48	10,11

Spectrométrie dans l'infrarouge :

30 3300 cm^{-1} , ν N-H
 (3080-2840) cm^{-1} , ν C-H
 1760 cm^{-1} , ν CO (O-CO-N)
 1640 cm^{-1} , ν CO (amide)
 1625 cm^{-1} , ν C=C (aromatique)

35 Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

1,10 ppm, (d, 6H), $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 2,25 ppm, (multiplet, 1H), CH
 3,60 ppm, (multiplet, 2H), $\text{CH}_2\text{-NH}$
 3,75 ppm, (s, 3H), OCH_3
 40 3,95 ppm, (t, 2H), $\text{CH}_2\text{-N=}$
 6,15 ppm, (signal, 1H), NH
 6,65 ppm, (massif, 2H), H_5 , H_7
 6,95 ppm, (d, 1H), H_4

45 **EXEMPLE 5 :**

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] PHENYLACETAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 2, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de phénacétyle, on obtient le produit du titre.

50 Spectrométrie dans l'infrarouge :

3300 cm^{-1} , ν N-H
 1760 cm^{-1} , ν CO(O-CO-N)

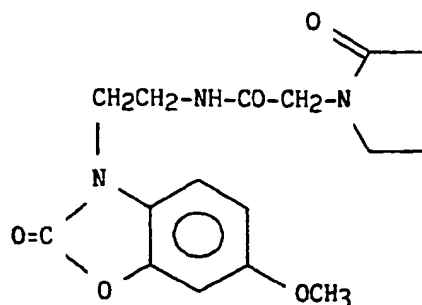
Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

3,75 ppm, singulet, 3H, OCH_3

55

EXEMPLE 6 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL](2-OXO 1-PYRROLIDINYL)ACETAMIDE



Chauffer sous agitation magnétique à la température de 80°C pendant 3 heures un mélange de 0,02 mole de 3-(2-aminoéthyl)6-méthoxy benzoxazolinone et de 0,022 mole de (2-oxo pyrrolidin-1-yl) acétate de méthyle. Reprendre le milieu par de l'eau légèrement acide, essorer le précipité.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

3300 cm^{-1} , ν N-H

1760 cm^{-1} , ν CO(O-CO-N)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

3,75 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 7 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOAZOLINONYL) ETHYL]4-CHLORO BUTYRAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 2, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de 4-chloro butyryle, on obtient le produit du titre.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

1760 cm^{-1} , ν CO(O-CO-N)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

3,80 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 8 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOAZOLINONYL) ETHYL]2-PYRROLIDINONE

Dissoudre 0,01 atome-gramme de sodium dans 50 cm^3 d'éthanol. Ajouter sous agitation magnétique le N[2-(6-méthoxy benzoxazolinon-3-yl)éthyl]4-chloro butyramide obtenu dans l'exemple précédent. Maintenir l'agitation 20 minutes. Porter à sec. Solubiliser dans 40 cm^3 de diméthylformamide anhydre. Chauffer à ébullition pendant 7 heures. Evaporer sous vide et reprendre par l'éther. Filtrer et porter à sec. Recristalliser.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

1760 cm^{-1} , ν CO(O-CO-N)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

3,80 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 9 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOAZOLINONYL) ETHYL]2-BROMO ACETAMIDE

Même mode opératoire que l'exemple 7 en remplaçant le chlorure de 4-chloro butyryle par le chlorure de l'acide bromacétique.

EXEMPLE 10 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOAZOLINONYL) ETHYL]2-MORPHOLINO ACETAMIDE

Dissoudre sous agitation magnétique 0,01 mole de morpholine dans 50 cm^3 d'acétone. Ajouter 0,012 mole de triéthylamine et 0,01 mole de N[2-(6-méthoxy benzoxazolinon-3-yl)éthyl] 2- bromoacétamide. Porter à reflux une heure sous agitation magnétique. Essorer le précipité formé et évaporer le filtrat. Reprendre le résidu par de l'eau alcaline. Essorer le précipité, laver, sécher et recristalliser.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

1760 cm^{-1} , ν CO(O-CO-N)

EXEMPLE 11 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-{4-[(2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL) METHYL] 1-PERAZINYL}ACETAMIDE**

5 En procédant comme dans l'exemple précédents, mais en remplaçant la morpholine par la 1-[(2,3,4-triméthoxy phényl)méthyl]pipérazine, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 12 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]N METHYLACETAMIDE**

10 En remplaçant dans l'exemple 1 la 2-(6-méthoxy-3 benzoxazolinonyl)éthylamine par la N-[2(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)éthyl]N méthylamine, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 13 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]BENZAMIDE**

15 En remplaçant dans l'exemple 1, stade C le chlorure d'acétyle par le chlorure de benzoyle, on obtient le produit du titre.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

20 1760 cm^{-1} , ν CO

EXEMPLE 14 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]PARATOLUOYL CARBOXAMIDE**

25 En remplaçant dans l'exemple 1, stade C le chlorure d'acétyle par le chlorure de paratoluoyles on obtient le produit du titre.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

1760 cm^{-1} , ν CO

EXEMPLE 15 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]4-FLUORO BENZAMIDE**

30 En remplaçant dans l'exemple 1, stade C le chlorure d'acétyle par le chlorure de parafluorobenzoyle, on obtient le produit du titre.

35 Spectrométrie dans l'infrarouge :

1765 cm^{-1} , ν CO

EXEMPLE 16 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE**

40 En remplaçant dans l'exemple 1, stade C le chlorure d'acétyle par le chlorure de 3-trifluorométhyl benzoyle on obtient le produit du titre.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

1760 cm^{-1} , ν CO

45

EXEMPLE 17 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]3,5-DICHLORO BENZAMIDE**

50 En remplaçant dans l'exemple 1, stade C le chlorure d'acétyle par le chlorure de 3,5-dichloro benzoyle, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 18 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE**

55 En remplaçant dans l'exemple 1, stade C le chlorure d'acétyle par le chlorure d'isonicotinoyle, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 19 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]-2 INDOLYL CARBOXAMIDE**

En remplaçant dans l'exemple 1, stade C le chlorure d'acétyl par le chlorure de 2-indolyle, on obtient le produit du titre.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

3400 cm^{-1} , ν NH (indole)

1760 cm^{-1} , ν CO

EXEMPLE 20 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-BENZYLAMINO ACETAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 10 et en remplaçant la morpholine par la benzylamine, on obtient le produit du titre.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

1760 cm^{-1} , ν CO

EXEMPLE 21 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-(N',N'- DIETHYL)AMINOACETAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 10, mais en remplaçant la morpholine par la N,N diéthylamine, on obtient le produit du titre.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

1765 cm^{-1} , ν CO (OCON)

EXEMPLE 22 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-AMINOACETAMIDE, CHLORHYDRATE**

Dissoudre sous agitation magnétique 0,012 mole d'hexaméthylène tétramine dans 15 cm^3 de chloroforme et introduire 0,01 mole de N[2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl) éthyl]2-bromo acétamide obtenu dans l'exemple 9 dissous dans 20 cm^3 de chloroforme. Porter à reflux pendant 100 heures. Essorer, sécher. Introduire le précipité dans une fiole à col rodé. Ajouter 150 cm^3 d'alcool et 30 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. Porter deux heures à reflux. Evaporer le solvant. Recristalliser dans l'alcool à 90°.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

1760 cm^{-1} , ν CO (OCON)

EXEMPLE 23 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-(4-FLUOROPHENYL)-1PIPERAZINYL]ACETAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 10, mais en remplaçant la morpholine par la 1-(4-fluoro phényl)pipérazine, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 24 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYL PHENYL) 1- PIPERAZINYL]ACETAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 10, mais en remplaçant la morpholine par la 1-(3-trifluorométhyl)pipérazine, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 25 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE (R_2 = cyclohexyle)**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure d'acide cyclohexane carboxylique, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 26 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]FORMAMIDE**

5 Dans un creuset en porcelaine, placer 0,01 mole de 2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl) éthylamine et 0,02 mole d'acide formique. Chauffer à 120°C jusqu'à l'obtention d'un résidu sec. Recristalliser.

EXEMPLE 27 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE**

10 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'acide cyclopropane carboxylique on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 28 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]PENTANAMIDE**

15 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de valéroyle, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 29 :

20

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'acide cyclobutane carboxylique, on obtient le produit du titre.

En procédant comme dans les exemples précédents, on obtient de même :

25

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]4-BROMO BUTYRAMIDE**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]5-BROMO PENTANAMIDE****N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]3-BROMO PROPIONAMIDE****N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]3-MORPHOLINO PROPIONAMIDE****N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]4-MORPHOLINO BUTYRAMIDE**

30

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]-4-{4-[(2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL) METHYL]-1-PERAZINYL}BUTYRAMIDE**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]-3-{4-[(2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL) METHYL]-1-PERAZINYL}PROPIONAMIDE**

35

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 2-PIPERIDINONE**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 2-BROMO PROPIONAMIDE****N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-{4-[(2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL) METHYL]-1-PERAZINYL}PROPIONAMIDE**

40

En remplaçant dans les exemples 5 à 9 la 2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)éthylamine par la 2-(5-méthoxy 3-benzoxazolinonyl) éthylamine, on obtient les produits des exemples précédents méthoxylés respectivement en position 5 de la benzoxazolinone au lieu des dérivés méthoxylés en position 6.

EXEMPLE 30 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHIAZOLINONYL) ETHYL]ACETAMIDE**

45

STADE A :**(6-METHOXY 3-BENZOTHIAZOLINONYL)ACETONITRILE**

50

Procéder comme dans l'exemple 1, stade A en remplaçant la 6-méthoxy benzoxazolinone par la 6-méthoxy benzothiazolinone.

Solvant de recristallisation : Alcool à 95°

Rendement : 93%

Point de fusion : 168-169°C

55

Analyse élémentaire :

		C%	H%	N%
5	Calculé :	54,52	3,66	12,72
	Trouvé :	54,59	3,52	12,73

Spectrométrie dans l'infrarouge :

10 (3080-2940) cm^{-1} , ν C-H
 1680 cm^{-1} ν CO (S-CO-N)
 (1630-1580) cm^{-1} , ν C=C (aromatique)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

15 3,85 ppm, (s, 3H), OCH_3
 4,75 ppm, (s, 2H), $\text{CH}_2\text{-CN}$
 6,75 ppm, (massif, 2H), H_4 , H_5
 7,30 ppm, (d, 1H), H_7

STADE B :**20 CHLORHYDRATE DE 2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYLAMINE**

Procéder comme dans l'exemple 1, stade B en remplaçant le (6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl) acétonitrile par le (6-méthoxy 3-benzothiazolinonyl) acétonitrile obtenu dans le stade A.

Solvant de recristallisation : alcool à 95° - eau (5-1)

Rendement : 83%

25 Point de fusion : > 260°C

Spectrométrie dans l'infrarouge :

30 (3120-2500) cm^{-1} , ν NH_2 sel
 1640 cm^{-1} , ν CO (S-CO-N)
 1600 cm^{-1} , ν C=C (aromatique)

STADE C :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ACETAMIDE**

35 Procéder comme dans l'exemple 1, stade C en remplaçant le chlorhydrate de 2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)éthylamine par le chlorhydrate de 2-(6-méthoxy 3-benzothiazolinonyl)éthylamine obtenu dans le stade B.

Solvant de recristallisation : Toluène

Rendement : 80%

40 Point de fusion : 152-154°C

Analyse élémentaire :

		C%	H%	N%
45	Calculé :	54,11	5,29	10,52
	Trouvé :	54,19	5,32	10,43

Spectrométrie dans l'infrarouge :

50 3240 cm^{-1} , ν N-H
 (3060-2840) cm^{-1} , ν C-H
 1675 cm^{-1} , ν CO (S-CO-N)
 1650 cm^{-1} , ν CO (amide)
 1580 cm^{-1} , ν C=C (aromatique)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

55 1,94 ppm, (s, 3H), COCH_3
 3,80 ppm, (s, 3H), OCH_3
 6,10 ppm, (signal, 1H), NH
 6,80 ppm, (dd, 1H), H_5

7,00 ppm, (d, 1H), H₇

7,20 ppm, (d, 1H), H₄

EXEMPLE 31 :

5

N[2-(5-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ACETAMIDE

STADE A :

10 (5-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL)ACETONITRILE

Procéder comme dans l'exemple 1, stade A en remplaçant la 6-méthoxy benzoxazolinone par la 5-méthoxy benzothiazolinone.

Solvant de recristallisation : alcool à 95°

Rendement : 93%

15 Point de fusion : 154-156°C

Analyse élémentaire :

		C%	H%	N%
20	Calculé	: 54,52	3,66	12,72
	Trouvé	: 54,88	3,47	12,76

Spectrométrie dans l'infrarouge

25 (3080-2940) cm⁻¹, ν C-H

1680 cm⁻¹, ν CO (S-CO-N)

(1630-1580) cm⁻¹, ν C=C (aromatique)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl₃) :

30 3,85 ppm, (s, 3H), OCH₃

4,75 ppm, (s, 2H), CH₂-CN

6,75 ppm, (massif, 2H), H₄, H₆

7,30 ppm, (d, 1H), H₇

STADE B :

35

CHLORHYDRATE DE 2-(5-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYLAMINE

Procéder comme dans l'exemple 1, stade B en remplaçant le (6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)acétonitrile par le (5-méthoxy 3-benzothiazolinonyl) acétonitrile obtenu dans le stade A.

Solvant de recristallisation : alcool à 95°

40 Rendement : 86%

Point de fusion : >260°C

Spectrométrie dans l'infrarouge :

(3100-2500) cm⁻¹, ν NH₂ sel

1640 cm⁻¹, ν CO (S-CO-N)

45 1590 cm⁻¹, ν C=C (aromatique)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl₃) :

3,75 ppm, (s, 3H), OCH₃

6,80 ppm, (dd, 1H), H₆

7,25 ppm, (d, 1H), H₄

50 7,50 ppm, (d, 1H), H₇

8,50 ppm, (signal, 2H), NH₂ disparaît dans D₂O

STADE C :

55 N[2-(5-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ACETAMIDE

Procéder comme dans l'exemple 1, stade B en remplaçant le chlorhydrate de 2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)éthylamine par le chlorhydrate 2-(5-méthoxy 3-benzothiazolinonyl)éthylamine obtenu dans le stade B.

Solvant de recristallisation : Toluène

Rendement : 86%

Point de fusion : 120-122°C

5 Analyse élémentaire :

		C%	H%	N%
	Calculé	: 54,11	5,29	10,52
10	Trouvé	: 54,42	5,28	10,49

Spectrométrie dans l'infrarouge :

- 3280 cm^{-1} , ν N-H amide
 (3080-2840) cm^{-1} , ν C-H
 15 1675 cm^{-1} , ν CO(S-CO-N)
 1650 cm^{-1} , ν CO (amide)
 1610 cm^{-1} , ν C=C (aromatique)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

- 1,93 ppm, (s, 3H), COCH_3
 20 3,55 ppm, (multiplet, 2H), $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHCOCH}_3$
 3,80 ppm, (s, 3H), OCH_3
 4,15 ppm, (t, 2H), $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHCOCH}_3$
 6,10 ppm, (signals, 1H), NH
 6,75 ppm, (dd, 1H), H_6
 25 6,90 ppm, (d, 1H), H_4
 7,30 ppm, (d, 1H), H_7

EXEMPLE 32 :30 **N[2-(5-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] ISOBUTYRAMIDE**

Procéder comme dans l'exemple 31 en remplaçant au stade C le chlorure d'acétyle par le chlorure d'isobutyryle.

Solvant de recristallisation : Toluène-Cyclohexane

Rendement : 87%

35 Point de fusion : 158-159°CAnalyse élémentaire :

		C%	H%	N%
40	Calculé	: 57,12	6,16	9,51
	Trouvé	: 57,14	6,07	9,33

45 Spectrométrie dans l'infrarouge :

- 3280 cm^{-1} , ν N-H
 (3080-2840) cm^{-1} , ν C-H
 1675 cm^{-1} , ν CO(S-CO-N)
 1640 cm^{-1} , ν CO (amide)
 50 1600 cm^{-1} , ν C=C (aromatique)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

- 1,10 ppm, (s, 6H), $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 2,25 ppm, (multiplet, 1H), CH
 3,58 ppm, (multiplet, 2H), CH_2NHCO
 55 3,85 ppm, (s, 3H), OCH_3
 4,10 ppm, (t, 2H), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$
 6,15 ppm, (signal, 1H), NH
 6,70 ppm, (dd, 1H), H_6

6,80 ppm, (d, 1H), H₄7,26 ppm, (d, 1H), H₇**EXEMPLE 33 :**

5

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] ISOBUTYRAMIDE

Procéder comme dans l'exemple 31 en remplaçant au stade C le chlorure d'acétyl par le chlorure d'isobutyryle.

Solvant de recristallisation : Toluène-Cyclohexane

10 Rendement : 85%

Point de fusion : 136-138°C

Analyse élémentaire :

15

		C%	H%	N%
	Calculé	: 57,12	6,16	9,51
	Trouvé	: 57,44	6,35	9,72

20 Spectrométrie dans l'infrarouge :3300 cm⁻¹, v N-H(3080-2840) cm⁻¹, v C-H1680 cm⁻¹, v CO(S-CO-N)1640 cm⁻¹, v CO (amide)25 1600 cm⁻¹, v C=C (aromatique)Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl₃) :1,10 ppm, (d, 6H), CH(CH₃)₂

2,25 ppm, (multiplet, 1H), CH

3,80 ppm, (s, 3H), OCH₃

30 6,10 ppm, (signal, 1H), NH

6,85 ppm, (dd, 1H), H₆7,00 ppm, (d, 1H), H₇7,20 ppm, (d, 1H), H₄35 **EXEMPLES 34 A 58 :**

En procédant comme dans les exemples 5 à 29, mais en remplaçant au stade C le chlorhydrate de 2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)éthylamine par le chlorhydrate de 2-(6-méthoxy 3-benzothiazolinonyl) éthylamine, on obtient respectivement :

40

EXEMPLE 34 :**N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]PHENYL ACETAMIDE**45 **EXEMPLE 35 :****N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL](2-OXO 1-PYRROLIDINYL)ACETAMIDE****EXEMPLE 36 :**

50

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL](2-OXO 1-PYRROLIDINYL)4-CHLORO BUTYRAMIDE**EXEMPLE 37 :**

55

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-PYRROLIDINONE

EXEMPLE 38 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-BROMOACETAMIDE

5 EXEMPLE 39 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-MORPHOLINOACETAMIDE

EXEMPLE 40 :

10

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-{4-[2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL METHYL] 1-P-
PERAZINYL}ACETAMIDE

EXEMPLE 41 :

15

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]N METHYL ACETAMIDE

EXEMPLE 42 :

20

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] BENZAMIDE

EXEMPLE 43 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]PARATOLUOYLCARBOXAMIDE

25

EXEMPLE 44 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 4-FLUOROBENZAMIDE

30

EXEMPLE 45 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE

EXEMPLE 46 :

35

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE

EXEMPLE 47 :

40

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE

EXEMPLE 48 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 2-INDOLYL CARBOXAMIDE

45

EXEMPLE 49 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 2-BENZYLAMINOACETAMIDE

50

EXEMPLE 50 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]2-(N',N' DIETHYL AMINO ACETAMIDE

EXEMPLE 51 :

55

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]2-AMINOACETAMIDE

EXEMPLE 52 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-(4-FLUOROPHENYL)PIPERAZIN-1-YL]ACETAMIDE

EXEMPLE 53 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL) PIPERAZIN-1-YL] ACETAMIDE

EXEMPLE 54 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE

EXEMPLE 55 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] FORMAMIDE

EXEMPLE 56 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

EXEMPLE 57 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] VALERAMIDE

EXEMPLE 58 :

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

En remplaçant dans les exemples 34 à 58 la 2-(6-méthoxy 3-benzothiazolinonyl)éthylamine par la 2-(5-méthoxy 3-benzothiazolinonyl) éthylamine, on obtient les produits des exemples précédents méthoxylés respectivement en position 5 au lieu des dérivés méthoxylés en position 6.

EXEMPLE 59 :

N[2-(6-METHOXY 4-BENZOXAZINONYL) ETHYL] ACETAMIDE

En remplaçant dans l'exemple 1, stade A la 6-méthoxy benzoxazolinone par la 6-méthoxy benzoxazinone, on obtient respectivement :

STADE A :

2-(6-METHOXY 4-BENZOXAZINONYL) ACETONITRILE

STADE B :

CHLORHYDRATE DE 2-(6-METHOXY 4-BENZOXAZINONYL) ETHYLAMINE

STADE C :

N[3-(6-METHOXY 3-BENZOXAZINONYL)ETHYL] ACETAMIDE

EXEMPLE 60 :

N[2-(7-METHOXY 4-BENZOXAZINONYL) ETHYL] ACETAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la 6-méthoxy benzoxazolinone par la 7-méthoxy benzoxazinone, on obtient respectivement :

2-(7-METHOXY 4-BENZOXAZINONYL) ACETONITRILE

CHLORHYDRATE DE 2-(7-METHOXY 4-BENZOXAZINONYL)ETHYLAMINE

N[2-(7-METHOXY 4-BENZOXAZINONYL) ETHYL] ACETAMIDE**EXEMPLE 61 :****5 N-[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]ACETAMIDE**

Dissoudre 0,02 mole de chlorhydrate de 2-(3-méthyl 6-benzoxazolinonyl)éthylamine décrite dans la demande de brevet EP 0110781 dans un mélange eau/chloroforme. Ajouter 0,02 mole de carbonate de potassium et laisser agiter pendant une heure.

Refroidir dans un bac à glace puis ajouter 0,022 mole de chlorure d'acétyle. Maintenir l'agitation 30 minutes.

10 La phase chloroformique est lavée à l'eau, séchée sur chlorure de calcium et portée à sec. Le résidu est recristallisé dans le toluène.

Rendement : 76%

Point de fusion : 150°C

Spectrométrie dans l'infrarouge :

15 2260 cm^{-1} , ν N-H
 (3080-2880) cm^{-1} , ν C-H
 1775 cm^{-1} , ν CO(O-CO-N)
 1640 cm^{-1} , ν CO (amide)
 1615 cm^{-1} , ν C=C (aromatique)

20 Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

1,96 ppm, (s, 3H), COCH_3
 2,84 ppm, (t, 2H), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$
 3,43 ppm, (s, 3H), NCH_3
 3,50 ppm, (multiplet, 2H), $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$
 25 5,60 ppm, (signal, 1H), NH
 6,80 ppm, (d, 1H), H_4
 7,00 ppm, (massif, 2H), H_5 , H_7

30 EXEMPLE 62 :**N-[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ACETAMIDE**

Remplacer dans l'exemple 61 le chlorhydrate de 2-(3-méthyl 6-benzoxazolinonyl)éthylamine par le chlorhydrate de 2-(3-méthyl 6-benzothiazolinonyl)éthylamine décrit dans la demande de brevet français 90.11866, on obtient le produit du titre.

Rendement : 79%

Point de fusion : 134-136°C

Spectrométrie dans l'infrarouge :

40 3280 cm^{-1} , ν N-H
 (3080-2860) cm^{-1} , ν C-H
 1670 cm^{-1} , ν CO(S-CO-N)
 1630 cm^{-1} , ν CO (amide)
 1600 cm^{-1} , ν C=C (aromatique)

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (CDCl_3) :

45 1,96 ppm, (s, 3H), COCH_3
 2,85 ppm, (t, 2H), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$
 3,50 ppm, (massif, 5H), $\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ et NCH_3
 5,50 ppm, (signal, 1H), NH
 6,95 ppm, (d, 1H), H_4
 50 7,20 ppm, (massif, 2H), H_6 , H_7

EXEMPLE 63 :**N-[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]ISOBUTYRAMIDE**

55 En procédant comme dans l'exemple 61, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'isobutyryle, on obtient le produit du titre.

Spectrométrie dans l'infrarouge :

1760 cm^{-1} , ν CO (OCON)

1640 cm⁻¹, ν CO (amide)

EXEMPLE 64 :

5 N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]PHENYLACETAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 61, mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure de phénacétyl, on obtient le produit du titre.

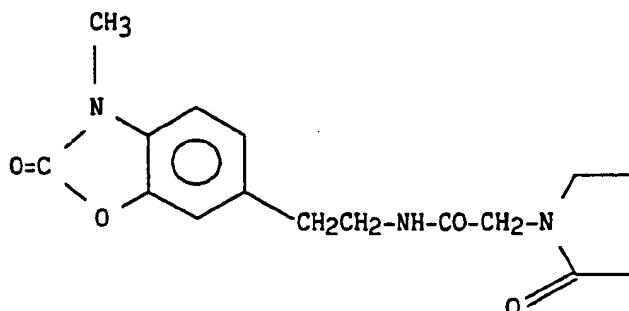
EXEMPLE 65 :

10

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] (2-OXO 1-PYRROLIDINYL)ACETAMIDE

15

20



25

Procéder comme dans l'exemple 6, en remplaçant la 3-(2-aminoéthyl)6-méthoxy benzoxazolinone par la 2-(3-méthyl 6-benzoxazolinonyl)éthylamine, on obtient le produit du titre.

EXEMPLES 66 A 88 :

30

En procédant comme dans les exemples 7 à 29, mais en remplaçant le chlorhydrate de 2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)éthylamine par le chlorhydrate de 2-(3-méthyl 6-benzoxazolinonyl)éthylamine, on obtient :

EXEMPLE 66 :

35

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]4-CHLORO BUTYRAMIDE

EXEMPLE 67 :

40

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-PYRROLIDINONE

EXEMPLE 68 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-BROMOACETAMIDE

45

EXEMPLE 69 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-MORPHOLINOACETAMIDE

50

EXEMPLE 70 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-[2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL METHYL] 1-PIPERAZINYL]ACETAMIDE

55

EXEMPLE 71 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]N METHYL ACETAMIDE

EXAMPLE 72 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] BENZAMIDE

5 EXAMPLE 73 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]PARATOLUOYLCARBOXAMIDE

EXAMPLE 74 :

10

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 4-FLUOROBENZAMIDE

EXAMPLE 75 :

15

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE

EXAMPLE 76 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE

20

EXAMPLE 77 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE

25

EXAMPLE 78 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] INDOL-2-YL CARBOXAMIDE

EXAMPLE 79 :

30

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 2-BENZYLAMINOACETAMIDE

EXAMPLE 80 :

35

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-(N',N' DIETHYL)AMINOACETAMIDE

EXAMPLE 81 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]2-AMINOACETAMIDE

40

EXAMPLE 82 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-(4-FLUOROPHENYL)1-PIPERAZINYL]ACETAMIDE

45

EXAMPLE 83 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)1-PIPERAZINYL]
ACETAMIDE

50

EXAMPLE 84 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE

EXAMPLE 85 :

55

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL] FORMAMIDE

EXEMPLE 86 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

5 EXEMPLE 87 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL] VALERAMIDE

EXEMPLE 88 :

10

N[2-(3-METHYL 6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

EXEMPLES 89 A 113 :

15

En procédant comme dans les exemples 5 à 20, mais en remplaçant le chlorhydrate de 2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)éthylamine par le chlorhydrate de 2-(3-méthyl 6-benzothiazolinonyl) éthylamine on obtient :

EXEMPLE 89 :

20

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHIAZOLINONYL) ETHYL]PHENYL ACETAMIDE

EXEMPLE 90 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHIAZOLINONYL) ETHYL](2-OXO 1-PYRROLIDINYL)ACETAMIDE

25

EXEMPLE 91 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHIAZOLINONYL) ETHYL]4-CHLORO BUTYRAMIDE

30

EXEMPLE 92 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHIAZOLINONYL) ETHYL]2-PYRROLIDINONE

EXEMPLE 93 :

35

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHIAZOLINONYL) ETHYL]2-BROMOACETAMIDE

EXEMPLE 94 :

40

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHIAZOLINONYL) ETHYL]2-MORPHOLINOACETAMIDE

EXEMPLE 95 :

45

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHIAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-[2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL METHYL] 1-PIPERAZINYL]ACETAMIDE

EXEMPLE 96 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHIAZOLINONYL) ETHYL]N METHYL ACETAMIDE

50

EXEMPLE 97 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHIAZOLINONYL) ETHYL] BENZAMIDE

55

EXEMPLE 98 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHIAZOLINONYL) ETHYL]PARATOLUOYL CARBOXAMIDE

EXEMPLE 99 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 4-FLUOROBENZAMIDE

5 EXEMPLE 100 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE

EXEMPLE 101 :

10 N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE

EXEMPLE 102 :

15 N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE

EXEMPLE 103 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] INDOL-2-YL CARBOXAMIDE

20 EXEMPLE 104 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 2-BENZYLAMINOACETAMIDE

25 EXEMPLE 105 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-(N',N' DIETHYL)AMINO ACETAMIDE

EXEMPLE 106 :

30 N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]2-AMINOACETAMIDE

EXEMPLE 107 :

35 N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-(4-FLUOROPHENYL)PIPERAZIN-1-YL]ACETAMIDE

EXEMPLE 108 :

40 N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL) PIPERAZIN-1-YL] ACETAMIDE

EXEMPLE 109 :

45 N[2-(3 METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE

EXEMPLE 110 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] FORMAMIDE

50 EXEMPLE 111 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

55 EXEMPLE 112 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] VALERAMIDE

EXEMPLE 113 :

N[2-(3-METHYL 6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

En remplaçant dans les exemples 89 à 113 la 2-(3-méthyl-6 benzothiazolinonyl)éthylamine par la 2-(3-méthyl 7-benzothiazolinonyl) éthylamine obtenue dans la demande de brevet EP 174811 on obtient les produits isomères des précédents, la chaîne latérale étant en position 7 et non plus en position 6 :

EXEMPLE 114 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]PHENYL ACETAMIDE

EXEMPLE 115 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL](2-OXO 1-PYRROLIDINYL)ACETAMIDE

EXEMPLE 116 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]4-CHLORO BUTYRAMIDE

EXEMPLE 117 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-PYRROLIDINONE

EXEMPLE 118 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-BROMOACETAMIDE

EXEMPLE 119 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-MORPHOLINOACETAMIDE

EXEMPLE 120 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-{4-[2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL METHYL] 1-PIPERAZINYL}ACETAMIDE

EXEMPLE 121 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]N METHYL ACETAMIDE

EXEMPLE 122 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] BENZAMIDE

EXEMPLE 123 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]PARATOLUOYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 124 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 4-FLUOROBENZAMIDE

EXEMPLE 125 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE

EXEMPLE 126 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE

5 EXEMPLE 127 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE

EXEMPLE 128 :

10

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-INDOLYL CARBOXAMIDE

EXEMPLE 129 :

15

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 2-(BENZYLAMINO)ACETAMIDE

EXEMPLE 130 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-[(N',N'DIETHYL)AMINO]ACETAMIDE

20

EXEMPLE 131 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]2-AMINOACETAMIDE

25

EXEMPLE 132 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-(4-FLUOROPHENYL)PIPERAZIN-1-YL]ACETAMIDE

30

EXEMPLE 133 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL) 1-PIPERAZINYL] ACETAMIDE

35

EXEMPLE 134 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE

EXEMPLE 135 :

40

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] FORMAMIDE

EXEMPLE 136 :

45

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

EXEMPLE 137 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] VALERAMIDE

50

EXEMPLE 138 :

N[2-(3-METHYL 7-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

55

EXEMPLES 139 A 162 :

En procédant comme dans les exemples 5 à 26, mais en remplaçant au stade C le chlorhydrate de 2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)éthylamine par le chlorhydrate de 2-(4-méthyl 7-benzoxazinonyl)éthylamine, on

obtient respectivement :

EXEMPLE 139 :

5 N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL]PHENYL ACETAMIDE

EXEMPLE 140 :

10 N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL](2-OXO 1-PYRROLIDINYL)ACETAMIDE

EXEMPLE 141 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL]4-CHLORO BUTYRAMIDE

15 EXEMPLE 142 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL]2-PYRROLIDINONE

EXEMPLE 143 :

20 N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL]2-BROMOACETAMIDE

EXEMPLE 144 :

25 N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL]2-MORPHOLINOACETAMIDE

EXEMPLE 145 :

30 N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL]2-{4-[2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL METHYL] 1-PIPERAZINYL}ACETAMIDE

EXEMPLE 146 :

35 N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL]N METHYL ACETAMIDE

EXEMPLE 147 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL] BENZAMIDE

40 EXEMPLE 148 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL]PARATOLUOYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 149 :

45 N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL] 4-FLUOROBENZAMIDE

EXEMPLE 150 :

50 N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE

EXEMPLE 151 :

55 N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE

EXEMPLE 152 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE

EXEMPLE 153 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL] INDOL-2-YL CARBOXAMIDE

5 EXEMPLE 154 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL] 2-BENZYLAMINOACETAMIDE

EXEMPLE 155 :

10

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL]2-[(N',N' DIETHYL)AMINO]ACETAMIDE

EXEMPLE 156 :

15

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL)ETHYL]2-AMINOACETAMIDE

EXEMPLE 157 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL) ETHYL]2-[4-(4-FLUOROPHENYL)PIPERAZIN-1-YL]ACETAMIDE

20

EXEMPLE 158 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL)ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)1-PIPERAZINYL]
ACETAMIDE

25

EXEMPLE 159 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL)ETHYL]CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE

30

EXEMPLE 160 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL)ETHYL] FORMAMIDE

EXEMPLE 161 :

35

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL)ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

EXEMPLE 162 :

40

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL)ETHYL] VALERAMIDE

EXEMPLE 163 :

N[2-(4-METHYL 7-BENZOXAZINONYL)ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

45

En procédant, comme dans les exemples 5 à 29 mais en remplaçant au stade C le Chlorhydrate de 2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl) éthylamine par le chlorhydrate de 2-(4-méthyl 6-benzoxazinonyl) éthylamine décrit dans la demande de brevet FR 90.11.866, on obtient :

EXEMPLE 164 :

50

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL]PHENYL ACETAMIDE

EXEMPLE 165 :

55

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL](2-OXO 1-PYRROLIDINYL)ACETAMIDE

EXEMPLE 166 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL]4-CHLORO BUTYRAMIDE

5 EXEMPLE 167 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL)ETHYL]2-PYRROLIDINONE

EXEMPLE 168 :

10

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL]2-BROMOACETAMIDE

EXEMPLE 169 :

15

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL]2-MORPHOLINOACETAMIDE

EXEMPLE 170 :

20

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL]2-{4-[2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL) METHYL] 1-PIPERAZINYL}ACETAMIDE

EXEMPLE 171 :

25

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL]N METHYL ACETAMIDE

EXEMPLE 172 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL] BENZAMIDE

30

EXEMPLE 173 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL]PARATOLUOYLCARBOXAMIDE

EXEMPLE 174 :

35

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL] 4-FLUOROBENZAMIDE

EXEMPLE 175 :

40

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE

EXEMPLE 176 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE

45

EXEMPLE 177 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE

50

EXEMPLE 178 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL] INDOL-2-YL CARBOXAMIDE

EXEMPLE 179 :

55

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL] 2-BENZYLAMINOACETAMIDE

EXEMPLE 180 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL]2-(N',N' DIETHYL)AMINO ACETAMIDE

5 EXEMPLE 181 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL)ETHYL]2-AMINOACETAMIDE

EXEMPLE 182 :

10

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL) ETHYL]2-[4-(4-FLUOROPHENYL)1-PIPERAZINYL] ACETAMIDE

EXEMPLE 183 :

15

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL)METHYL]2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)1-PIPERAZINYL] ACETAMIDE

EXEMPLE 184 :

20

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL)ETHYL]CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE

EXEMPLE 185 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL)ETHYL] FORMAMIDE

25

EXEMPLE 186 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL)ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

30

EXEMPLE 187 :

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL)ETHYL] VALERAMIDE

EXEMPLE 188 :

35

N[2-(4-METHYL 6-BENZOXAZINONYL)ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

EXEMPLE 189 :

40

N[2-(6-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]2-METHYL CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE R₂ = 2-METHYL CYCLOPROPYL

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade C le chlorure d'acétyle par le chlorure de l'acide 2-méthyl cyclopropane carboxylique, on obtient le produit du titre.

45

EXEMPLE 190 :

N[2-(5-METOXY 3-BENZOXALINONYL)ETHYL]2-METHYL CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 189, mais en remplaçant au stade A la 6-méthoxy benzoxazolinone par la 5-méthoxy benzoxazolinone, on obtient le produit du titre.

50

EXEMPLE 191 :

N[2-(5-METHOXY 3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A la 6-méthoxy benzoxazolinone par la 5-méthoxy benzoxazolinone, et le chlorure d'acétyle par le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique, on obtient le produit du titre.

55

Recristallisation : toluène

Point de fusion : 150-151°C

EXEMPLE 192 :

N[2-(5-METHOXY 3-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A la 6-méthoxy benzoxazolinone par la 5-méthoxy benzothiazolinone, et le chlorure d'acétyle par le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique, on obtient le produit du titre.

Recristallisation : toluène

Point de fusion : 135-136°C

En procédant comme dans les exemples 1, 4 à 29, mais en remplaçant la 6-méthoxy benzoxazolinone par la benzoxazolinone elle même, on obtient :

- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]ISOBUTYRAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]PHENYLACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL](2-OXO 1-PYRROLIDINYL)ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]4-CHLOROBUTYRAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-PYRROLIDINONE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-BROMOACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-MORPHOLINO ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-[(2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL)METHYL] 1-PIPERAZINYL] ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]N-METHYLACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]BENZAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]PARATOLUOYL CARBOXAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]4-FLUOROBENZAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-(4-FLUOROPHENYL) 1-PIPERAZINYL] ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] INDOL-2-YL CARBOXAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 2-BENZYLAMINOACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-(N',N' DIETHYL)AMINO ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]2-AMINOACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL) PIPERAZIN-1-YL] ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL] FORMAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL] VALERAMIDE
- . N[2-(3-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

En procédant comme dans les exemples 1, 4 à 29, mais en remplaçant la 6-méthoxy benzoxazolinone par la benzothiazolinone, on obtient :

- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ISOBUTYRAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]PHENYLACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL](2-OXO 1-PYRROLIDINYL)ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]4-CHLOROBUTYRAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-PYRROLIDINONE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-BROMOACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-MORPHOLINO ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-[(2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL)METHYL] 1-PIPERAZINYL] ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]N-METHYLACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]BENZAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]PARATOLUOYL CARBOXAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]4-FLUOROBENZAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2[4-(4-FLUOROPHENYL) 1-PIPERAZINYL] ACETAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE
- . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE

. N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE
 . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] INDOL-2-YL CARBOXAMIDE
 . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 2-BENZYLAMINOACETAMIDE
 . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-(N',N' DIETHYL)AMINO ACETAMIDE
 5 . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-AMINOACETAMIDE
 . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL) PIPERAZIN-1-YL]
 ACETAMIDE
 . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE
 . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] FORMAMIDE
 10 . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE
 . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] VALERAMIDE
 . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

En procédant comme dans les exemples 61 à 88, mais en remplaçant la 3-méthyl benzoxazolinone par la benzoxazolinone elle même, on obtient :

15 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]ACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]ISOBUTYRAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]PHENYLACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL](2-OXO 1-PYRROLIDINYL)ACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]4-CHLOROBUTYRAMIDE
 20 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-PYRROLIDINONE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-BROMOACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-MORPHOLINO ACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-[(2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL)METHYL] 1-PIPERAZI-
 NYL] ACETAMIDE
 25 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]N-METHYLACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]BENZAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]PARATOLUOYL CARBOXAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]4-FLUOROBENZAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2[4-(4-FLUOROPHENYL) 1-PIPERAZINYL] ACETAMIDE
 30 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] INDOL-2-YL CARBOXAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL] 2-BENZYLAMINOACETAMIDE
 35 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL) ETHYL]2-(N',N' DIETHYL)AMINO ACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]2-AMINOACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL) PIPERAZIN-1-YL]
 ACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE
 40 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL] FORMAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL] VALERAMIDE
 . N[2-(6-BENZOXAZOLINONYL)ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

En procédant comme dans les exemples 61 à 88, mais en remplaçant la 3-méthyl benzoxazolinone par la benzothiazolinone elle même, on obtient :

45 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ISOBUTYRAMIDE
 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]PHENYLACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL](2-OXO 1-PYRROLIDINYL)ACETAMIDE
 50 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]4-CHLOROBUTYRAMIDE
 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-PYRROLIDINONE
 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-BROMOACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-MORPHOLINO ACETAMIDE
 . N[2-(3-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-[4-[(2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL)METHYL] 1-PIPERA-
 55 ZINYL] ACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]N-METHYLACETAMIDE
 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]BENZAMIDE
 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]PARATOLUOYL CARBOXAMIDE

- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]4-FLUOROBENZAMIDE
- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2[4-(4-FLUOROPHENYL) 1-PIPERAZINYL] ACETAMIDE
- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE
- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE
- 5 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE
- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] INDOL-2-YL CARBOXAMIDE
- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL] 2-BENZYLAMINOACETAMIDE
- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL) ETHYL]2-(N',N' DIETHYL)AMINO ACETAMIDE
- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]2-AMINOACETAMIDE
- 10 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL) PIPERAZIN-1-YL] ACETAMIDE
- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE
- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] FORMAMIDE
- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL]CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE
- 15 . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] VALERAMIDE
- . N[2-(6-BENZOTHAZOLINONYL)ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

20 EXEMPLE A : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

- La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL_{50} entraînant la mort de 50% des animaux, a été évaluée.
- 25 La DL_{50} des produits testés est supérieure à 1000 mg.kg^{-1} pour la plupart des composés étudiés ce qui indique la faible toxicité des composés de l'invention.

EXEMPLE B : ACTIMETRIE

- 30 Les animaux sont placés dans des boîtes en plexiglass équipées avec des cellules photoélectriques placées dans une atmosphère assombrie. Six animaux sont testés simultanément et le nombre des interruptions des faisceaux photo électriques par chaque animal est enregistré informatiquement pendant une heure. Les composés à tester sont administrés par voie intrapéritonéale immédiatement avant de placer les animaux dans l'appareil.
- 35 Les produits de l'invention diminuent l'activité des animaux.

EXEMPLE C : TEST DES QUATRE PLAQUES

- Les produits de l'invention sont administrés par voie oesophagienne à des lots de dix souris. Un lot reçoit 40 du sirop de gomme.
- 30 minutes après l'administration des produits à étudier, les animaux sont placés dans des habitats dont le plancher comprend quatre plaques métalliques. Chaque fois que l'animal passe d'une plaque à l'autre il reçoit une légère décharge électrique (0,35 mA). Le nombre des passages est enregistré pendant une minute. Après administration, les composés de l'invention augmentent de façon significative le nombre de passages ce qui 45 montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

EXEMPLE D : ACTIVITE DES PRODUITS DE L'INVENTION SUR LA MICROCIRCULATION ISCHEMIQUE

- 50 L'étude expérimentale a été réalisée sur les muscles crémastres de rats mâles (Sprague-Dawley) après ligature de l'artère iliaque commune.
- Les muscles ont été placés dans une chambre transparente, perfusés par une solution de tampon bicarbonate équilibrée par un mélange gazeux CO_2/N_2 5/95%. La vitesse des globules rouges et le diamètre des artérioles de premier ou second ordre irriguant le crémaster ont été mesurés, le flux sanguin artériolaire a été 55 calculé. Des informations identiques ont été obtenues pour quatre types de veinules.
- On a effectué le même type de mesure simultanément :
- sur le crémaster perfusé normalement,
 - sur le crémaster sous ligature, c'est-à-dire le crémaster ischémié 2, 7, 14 et 21 Jours après ligature.

Deux groupes d'animaux ont été étudiés :

- un groupe témoin sans traitement,
- un groupe traité per os par un produit de l'invention, à raison de 0,1 mg.kg⁻¹ par jour.

On n'a constaté aucune différence dans la vélocité des globules ni dans le diamètre des vaisseaux dans les muscles crémastres normalement irrigués chez les animaux traités par rapport aux témoins.

Par contre, au niveau du muscle crémaster ischémié, le diamètre moyen des artérioles était amélioré chez les animaux traités par rapport aux témoins. La vélocité des globules rouges était normalisée par un traitement de 21 jours.

En fait, chez les animaux traités, la vélocité des globules rouges et le débit sanguin mesurés 7 jours après la ligature, ne présentent pas de différence significative avec les valeurs obtenues dans le crémaster non ischémié. Ces résultats sont obtenus sans modification de la pression artérielle.

Ces résultats indiquent que le traitement chronique par un composé de l'invention améliore la microcirculation et l'irrigation sanguine des territoires ischémiés.

15 **EXEMPLE E : STIMULATION DES REPONSES IMMUNITAIRES**

A des groupes de six souris on a administré des globules rouges de moutons. Ces groupes de souris ont ensuite été traités par voie sous cutanée par les composés de l'invention pendant six jours et un groupe témoin a été traité par un placebo. Les souris sont ensuite laissées au repos pendant quatre semaines puis ont ensuite reçu une injection de rappel de globules rouges de mouton sans recevoir de nouvelles administrations de produit de l'invention. La réponse immunitaire a été évaluée 3 jours après l'injection de rappel. Elle est statistiquement accrue dans le groupe traité par les composés de l'invention.

25 **EXEMPLE F : INHIBITION DE L'OVULATION**

On utilise des rates femelles adultes avec des cycles réguliers de quatre jours.

Des frottis vaginaux quotidiens ont été réalisés et des rates ont été sélectionnées après qu'elles ont montré au moins deux cycles consécutifs de quatre jours.

Chaque cycle est constitué de deux jours de dioestrus, un jour de proestrus et un jour d'oestrus.

L'après-midi du Jour de proestrus, l'hormone lutéinisante est libérée dans le sang par l'hypophyse. Cette hormone induit l'ovulation qui se traduit par la présence d'oeufs au niveau de l'oviducte le jour de l'oestrus.

Les composés de l'invention sont administrés par voie orale à midi le jour de l'oestrus. Les rates traitées et témoins sont sacrifiées le jour de l'oestrus. Les oviductes sont examinés. On remarque un pourcentage significatif de diminution du nombre des oeufs dans les oviductes de rates traitées.

35 **EXEMPLE G : MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE ANALGESIQUE**

L'activité sur la douleur a été recherchée chez la souris (23-25 g) selon un protocole dérivé de la technique décrite par SIEGMUND (SIEGMUND E.A., R.A. CADMUS & GOLU, J. Pharm. Exp. Ther. 119, 1874, 1954).

Les souris, réparties par randomisation en lots de 12 animaux, ont reçu le traitement par voie orale (excipient pour les témoins) 1 heure avant l'injection intra-péritonéale d'une solution hydroalcoolique de phényl-p-benzoquinone (Sigma) à 0,02%. Les étirements sont dénombrés entre la 5ème et 10ème minute après l'injection.

Il est apparu que certains composés de l'invention possèdent une activité analgésique.

45 **EXEMPLE H : POTENTIALISATION DU SOMMEIL INDUIT PAR LES BARBITURIQUES**

50 mg.kg⁻¹ de pentobarbital sont injectés par voie intrapéritonéale à des souris (22-25 g). On mesure le temps d'apparition et la durée du sommeil. On admet qu'il y a sommeil lorsque les animaux perdent le réflexe de retournement. Les composés à tester sont administrés par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'injection du barbiturique. Les produits de l'invention augmentent la durée du sommeil induit par le pentobarbital.

EXEMPLE I : TEST DE BINDING AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE

Le binding aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention a été réalisé selon des techniques classiques. Il apparaît que les composés de l'invention se lient de façon intéressante aux récepteurs de la mélatonine.

EXEMPLE J : ETUDE DE L'ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE

Des souris mâles KK ont été placées dans des cages à l'âge de huit semaines. Elles sont utilisées pour l'expérience lorsque leur poids est supérieur à 40 grammes à l'âge de 4-5 mois.

Le composé de l'invention est placé en suspension dans du sirop de gomme. Chaque composé testé est administré oralement 18 heures avant le prélèvement sanguin.

Le sang est recueilli par prélèvement au niveau de la veine caudale dans un tube à hématocrite, puis centrifugé. Le plasma est recueilli et le dosage de la glycémie effectué.

Il apparaît que certains composés de l'invention diminuent la glycémie de façon significative.

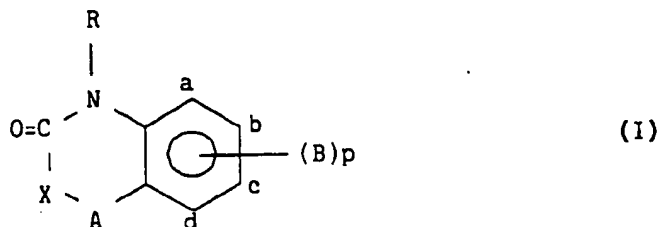
EXEMPLE K : ETUDE DE L'INFLUENCE DES PRODUITS DE L'INVENTION SUR LA SYNTHÈSE DE MÉLATONINE

Les produits de l'invention sont administrés par voie intrapéritonéale à des rats (Sprague Dawley) à des doses de 1 ; 5 et 25 mg.kg⁻¹. Trois heures après l'administration, les animaux sont sacrifiés et la mélatonine dosée par radio immunologie. La mesure est validée par parallélisme. On observe une augmentation considérable du taux plasmatique de mélatonine après administration des produits de l'invention.

EXEMPLE L : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMÉS

Comprims dosés à 30 mg de N-[2-(3-méthyl 6-benzoxazolinonyl)éthyl] acétamide

N-[2-(3-méthyl 6-benzoxazolinonyl)éthyl] acétamide	30 g
Amidon de blé	15 g
Amidon de maïs	15 g
Lactose	15 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropyl cellulose	2 g

Revendications**1. Composés de formule générale (I) :**

dans laquelle :

A représente un atome d'oxygène ou de soufre,

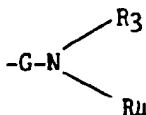
X représente un groupement CH₂ ou une liaison simple,

R représente :

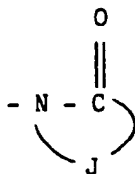
* ou bien un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur et dans ce cas p = 1 et B représente un chaînon -CH₂-CH₂-NR₁-CO-R₂ où R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

et R₂ représente :

- . un atome d'hydrogène,
- . un groupement cycloalkyle ou alkyle inférieur linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un atome d'halogène,
- . un groupement cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
- . un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur ou aryle substitué ou hétéroaryle substitué ou arylalkyle substitué, étant entendu que par groupement hétéroaryle on entend un groupement insaturé mono ou bicyclique comprenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène, ou soufre chaque cycle comprenant 4 ou 5 sommets,
- . un groupement de formule :



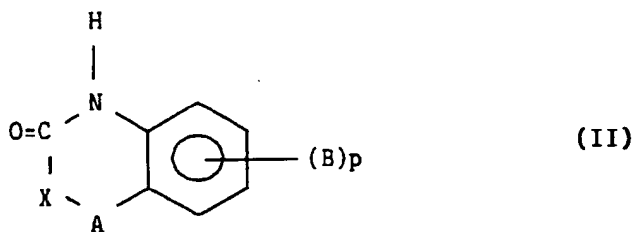
G représentant un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
 R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène ou un groupement phényle ou phénylalkyle inférieur, ou R_3 et R_4 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, aromatique ou non, mono ou bicyclique comprenant éventuellement un autre hétéroatome choisis parmi azote, oxygène ou soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué, étant entendu que dans les définitions de R_2 , R_3 et R_4 , le terme substitué affectant les groupements aryle et arylalkyle et hétéroaryle signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène,
 ou bien R_1 forme avec R_2 et le groupement N-CO un système hétérocyclique de formule :



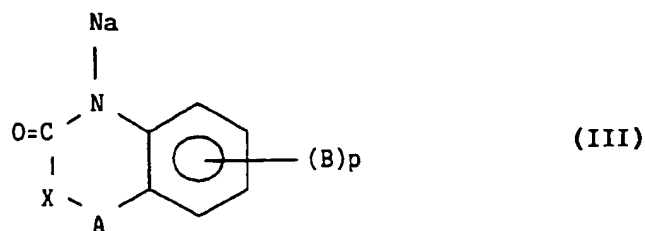
avec J étant un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone,
 * ou bien un chaînon $(\text{CH}_2)_2\text{-NR}_1\text{-CO-R}_2$ avec R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment et dans ce cas p vaut 0 ou 1 et B représente un groupement alkoxy inférieur,
 le cas échéant leurs isomères, épimères et diastéréoisomères ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable étant entendu que alkyle inférieur et alkoxy inférieur signifient des groupements comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et que cycloalkyle signifie des groupements comprenant de 3 à 8 atomes de carbone.

2. Composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un chaînon $(\text{CH}_2)_2\text{-NR}_1\text{-CO-R}_2$, B représente un groupement méthoxy et p représente 1, leurs isomères ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
3. Composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un chaînon $(\text{CH}_2)_2\text{NHCOR}_2$ avec R_2 représentant un groupement alkyle inférieur ou cycloalkyle et B représente un groupement méthoxy et p vaut 1.
4. Composés selon la revendication 1 pour lesquels B représente un chaînon $(\text{CH}_2)_2\text{NHCOR}_2$ avec R_2 représentant un groupement alkyle inférieur ou cycloalkyle, ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
5. Composés selon la revendication 1 pour lesquels X représente une liaison simple, le cas échéant leur isomères et leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)éthyl]acétamide.
7. Composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(5-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)éthyl]acétamide.
8. Composé selon la revendication 1 pour lesquels R représente un groupement $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NHCO-CH}_3$, B représente un groupement OCH_3 et p vaut 1.
9. Composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(6-méthoxy 3-benzothiazolinonyl)éthyl]acétamide.
10. Composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(5-méthoxy 3-benzothiazolinonyl)éthyl]acétamide.
11. Composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle et B représente un groupement $(\text{CH}_2)_2\text{NHCOR}_2$ avec R_2 représentant un groupement alkyle inférieur ou cycloalkyle ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
12. Composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(3-méthyl 6-benzoxazolinonyl)éthyl]acétamide.
13. Composé selon la revendication 1 qui est le N[2-(5-méthoxy 3-benzoxazolinonyl)éthyl]cyclopropane carboxamide.
14. Composé selon la revendication 1 qui est le N[2-(5-méthoxy 3-benzothiazolinonyl)éthyl]cyclopropane carboxamide.
15. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels B est différent du chaînon $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NR}_1\text{COR}_2$, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :



dans laquelle A, B, p et X ont la même définition que dans la formule (I) à l'exception du cas où B représente un chaînon $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NR}_1\text{COR}_2$, que l'on traite par un agent alcalin pour obtenir un dérivé de formule (III) :

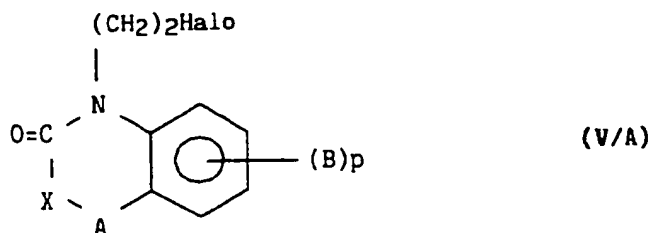


dérivé de formule (III) que l'on traite :

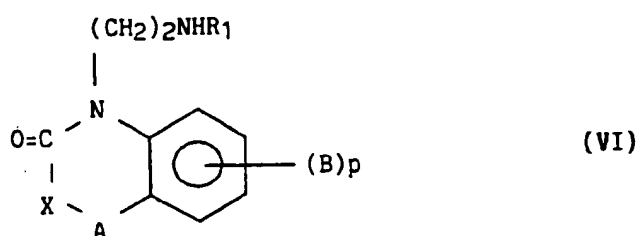
- ou bien par un dérivé de formule (IV/A) :



où Hal et Halo identiques ou différents représentent un atome d'halogène, pour obtenir un dérivé de formule (V/A) :



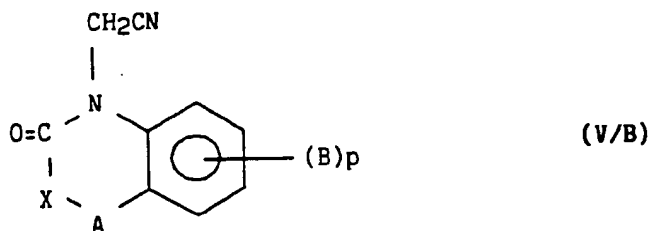
10 dans laquelle A, X, B, p et Halo ont la même signification que précédemment, que l'on traite par une amine de formule HNR_1 où R_1 a la même définition que dans la formule (I) pour obtenir un dérivé de formule (VI) :



25 dans laquelle A, B, p, R_1 et X ont la même définition que précédemment, - ou bien par un dérivé de formule (IV/B) :

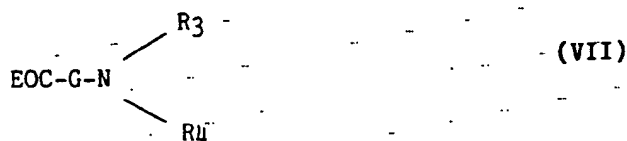


30 dans laquelle Hal a la même signification que précédemment, pour obtenir un dérivé de formule (V/B) :

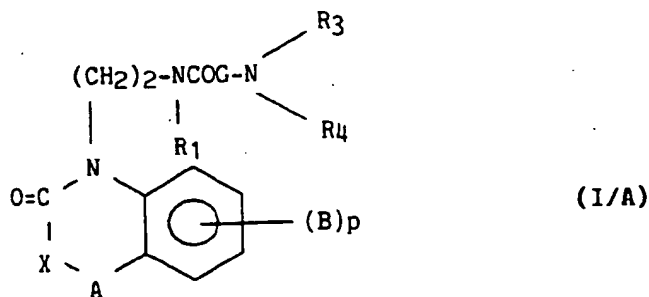


40 dans laquelle X, A, B et p ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (V/B) que l'on soumet à un agent de réduction puis, lorsque dans le dérivé de formule (I) que l'on souhaite obtenir R_1 représente un groupement alkyle inférieur, à un agent d'alkylation, pour obtenir un dérivé de formule (VI) telle que définie précédemment, dérivé de formule (VI) que l'on traite :

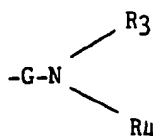
45 - soit par un dérivé de formule (VII) :



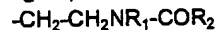
55 dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R_3 et R_4 ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :



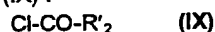
dans laquelle A, B, X, R₁, R₃, R₄, G et p ont la même définition que précédemment, R₂ signifiant ici un groupement :



à la condition que B ne représente pas un groupement :



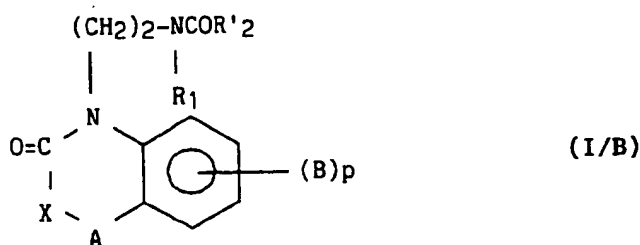
que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie ou cristallisation et que l'on salifie, si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable, - soit par un chlorure d'acide de formule (IX) :



ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R'₂ signifiant ici :

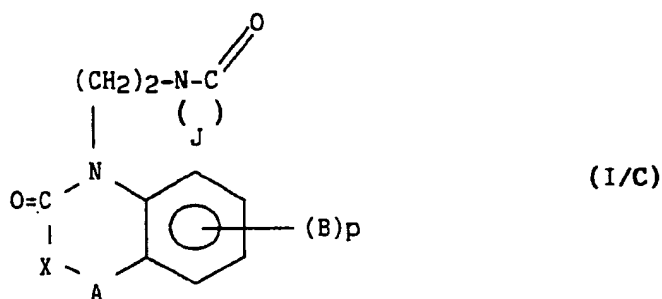
- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
 - un groupement cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
 - un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle, le terme hétéroaryle ayant la même signification que précédemment,
- pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :



cas particulier des dérivés de formule (I) dans laquelle m, X, A, B, p, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment, B ne pouvant représenter un chaînon -CH₂-CH₂-NR₁COR₂, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, dérivé de formule (I/B) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (X) :

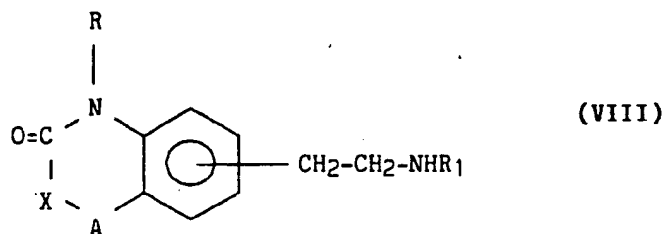


dans laquelle R_3 et R_4 ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable, dérivé de formule (I/B) qui lorsque R'_2 représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R_1 représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/C) :



dans laquelle B, p, X et A ont la même signification que précédemment étant entendu que B ne peut représenter un groupement $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NRCOR}_2$ et J représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_2 forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles inférieur, que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

16. Procédé de préparation de composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels B représente un chaînon $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{COR}_2$ et p représente 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (VIII) :



dans laquelle R_1 , R, X et A ont la même définition que dans la formule (I), que l'on traite :

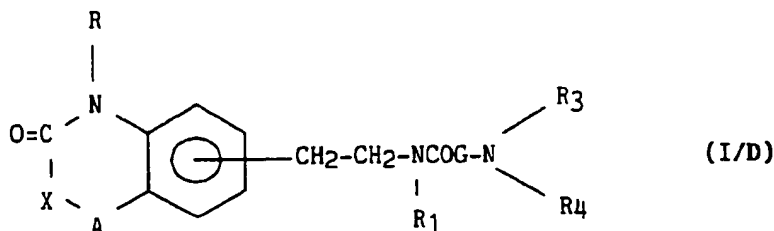
* ou bien par un dérivé de formule (VII) :



dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/D), cas particulier des dérivés de formule (I) :

5

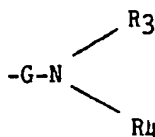
10



15

dans laquelle X et A, R₁, R₃, R₄ et G ont la même définition que précédemment, et R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, R₂ signifiant ici un groupement :

20

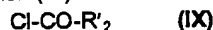


25

que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation et que l'on salifie, si on le désire, par un acide pharmaceutiquement acceptable, ou lorsque R représente un atome d'hydrogène par une base pharmaceutiquement acceptable,

30

* ou bien par un chlorure d'acide de formule (IX) :



ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R'₂ signifiant ici :

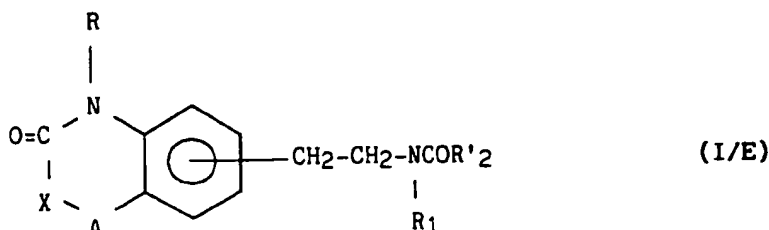
35

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle, le terme hétéroaryle ayant la même signification que précédemment,
- un groupement imidazolyle éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,

40

pour conduire à un dérivé de formule (I/E) :

45

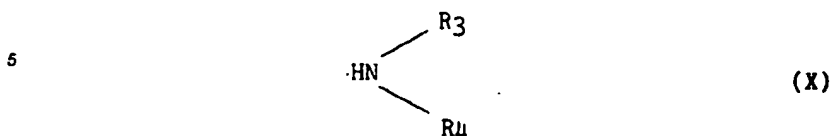


50

cas particulier des dérivés de formule (I) dans laquelle R₁, X, A et R'₂ ont la même définition que précédemment, R représente un groupement alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on salifie si on le désire par une base pharmaceutiquement acceptable lorsque R représente un atome d'hydrogène, dérivé de formule (I/E) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule

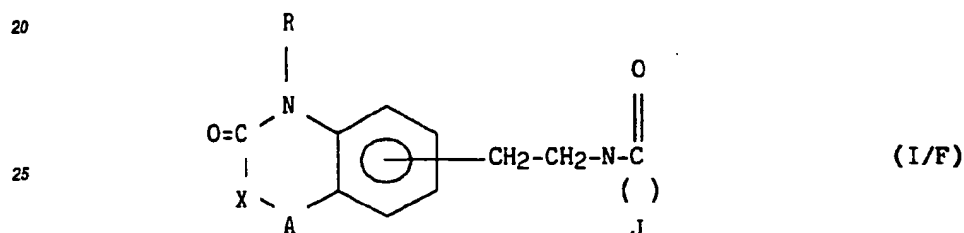
55

(X) :



10 dans laquelle R_3 et R_4 ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/D) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable, dérivé de formule (I/E) qui lorsque R'_2 représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au

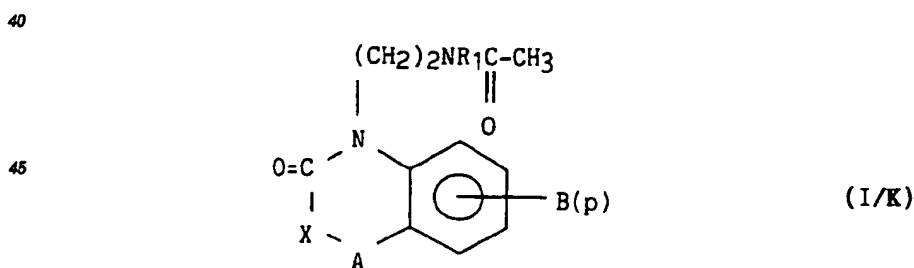
15 moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R_1 représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/F) :



30 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, X et A ont la même signification que précédemment et J représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_2 forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles inférieurs,

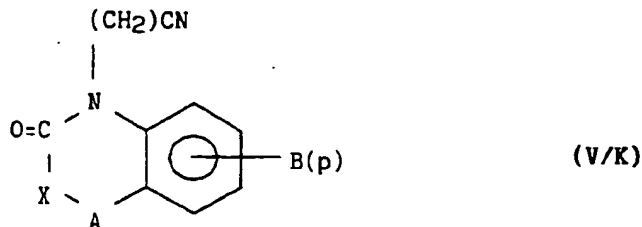
35 que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie et que l'on salifie, si on le désire, lorsque R représente un atome d'hydrogène par une base pharmaceutiquement acceptable.

17. Procédé de préparation des dérivés de formule (I/K) :



50 dans laquelle R_1 , A, X, B et p ont la même signification que dans la formule (I) par réduction catalytique des dérivés de formule (V/K) :

55



10 dans laquelle X, A, B et p ont la même signification que dans la formule (I) suivie si nécessaire de purification et lorsque R₁ représente un groupement alkyle inférieur du traitement par un agent alkylant.

18. Composés de formule (VI) selon la revendication 15 utiles dans la préparation des composés de formule (I) à l'exception de ceux pour lesquels X représente une liaison simple, alors que A représente un atome de soufre et p vaut 0 ainsi que leurs sels d'addition à un acide.

19. Composés de formule (V/A) pour lesquels p est différent de 0 selon la revendication 15 utiles dans la préparation des composés de formule (I).

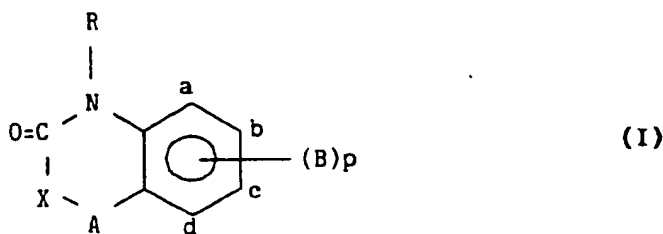
20. Composés de formule (V/B) pour lesquels p est différent de 0 selon la revendication 15 utiles dans la préparation des composés de formule (I).

21. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendication 1 à 14 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

22. Composition pharmaceutique selon la revendication 21 utile dans le traitement du stress, de l'anxiété, les dépressions saisonnières, les insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, la régulation de l'appétit, l'insomnie, les troubles psychotiques, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la démence sénile, les divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale, du cancer, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

35 Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

1. Procédé de préparation de composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

A représente un atome d'oxygène ou de soufre,

X représente un groupement CH₂ ou une liaison simple,

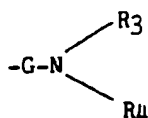
R représente :

* ou bien un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur et dans ce cas p = 1 et B représente un chaînon -CH₂-CH₂-NR₁-CO-R₂ ou R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

et R₂ représente :

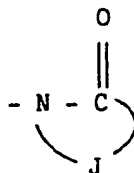
. un atome d'hydrogène,

- . un groupement cycloalkyle ou alkyle inférieur linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un atome d'halogène,
- . un groupement cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
- . un groupement aryle ou hétéroaryle ou aryalkyle inférieur ou aryle substitué ou hétéroaryle substitué ou aryalkyle substitué, étant entendu que par groupement hétéroaryle on entend un groupement insaturé mono ou bicyclique comprenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène, ou soufre chaque cycle comprenant 4 ou 5 sommets,
- . un groupement de formule :

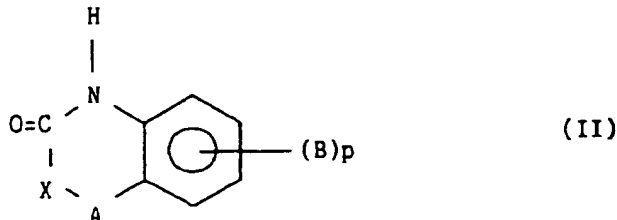


G représentant un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

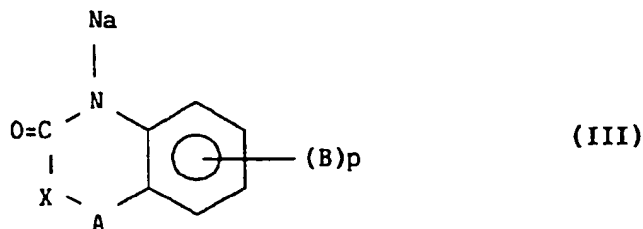
R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène ou un groupement phényle ou phénylalkyle inférieur, ou R_3 et R_4 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, aromatique ou non, mono ou bicyclique comprenant éventuellement un autre hétéroatome choisis parmi azote, oxygène ou soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué, étant entendu que dans les définitions de R_2 , R_3 et R_4 , le terme substitué affectant les groupements aryle et arylalkyle et hétéroaryle signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène, ou bien R_1 forme avec R_2 et le groupement N-CO un système hétérocyclique de formule :



avec J étant un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, * ou bien un chaînon $(CH_2)_2-NR_1-CO-R_2$ avec R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment et dans ce cas p vaut 0 ou 1 et B représente un groupement alkoxy inférieur, le cas échéant leurs isomères, épimères et diastéréoisomères ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable étant entendu que alkyle inférieur et alkoxy inférieur signifient des groupements comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et que cycloalkyle signifie des groupements comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, caractérisé lorsque B est différent du chaînon $-CH_2CH_2NR_1COR_2$ en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :



dans laquelle A, B, p et X ont la même définition que dans la formule (I) à l'exception du cas où B représente un chaînon $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_1\text{COR}_2$,
que l'on traite par un agent alcalin pour obtenir un dérivé de formule (III) :

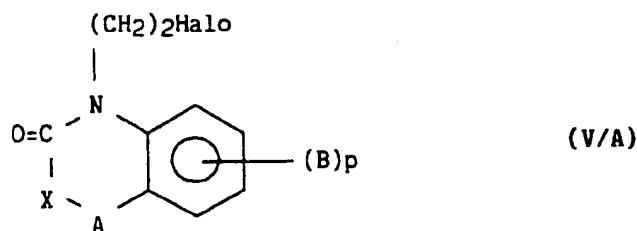


10 dérivé de formule (III) que l'on traite :

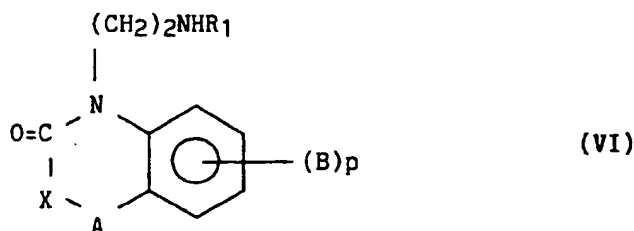
- ou bien par un dérivé de formule (IV/A) :



15 où Hal et Halo identiques ou différents représentent un atome d'halogène,
pour obtenir un dérivé de formule (V/A) :



30 dans laquelle A, X, B, p et Halo ont la même signification que précédemment,
que l'on traite par une amine de formule HNR₁ où R₁ a la même définition que dans la formule (I) pour
obtenir un dérivé de formule (VI) :

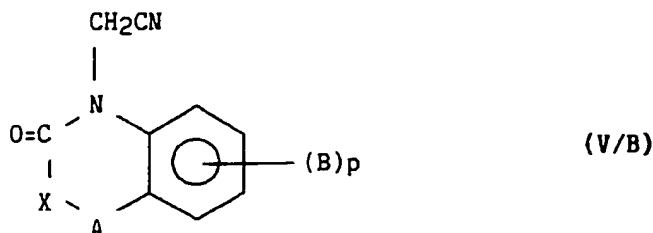


dans laquelle A, B, p, R₁ et X ont la même définition que précédemment,

- ou bien par un dérivé de formule (IV/B) :



45 dans laquelle Hal a la même signification que précédemment,
pour obtenir un dérivé de formule (V/B) :

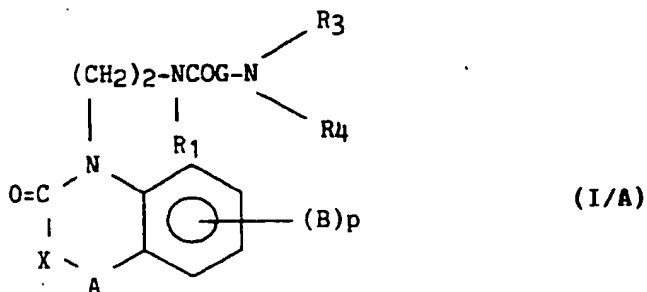


dans laquelle X, A, B et p ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (V/B) que l'on
soumet à un agent de réduction puis, lorsque dans le dérivé de formule (I) que l'on souhaite obtenir R₁

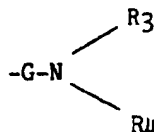
représente un groupement alkyle inférieur, à un agent d'alkylation, pour obtenir un dérivé de formule (VI) telle que définie précédemment,
dérivé de formule (VI) que l'on traite :
- soit par un dérivé de formule (VII) :



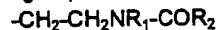
dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin,
pour conduire à un dérivé de formule (I/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :



dans laquelle A, B, X, R₁, R₃, R₄, G et p ont la même définition que précédemment, R₂ signifiant ici un groupement :

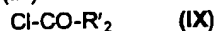


à la condition que B ne représente pas un groupement :



que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie ou cristallisation et que l'on salifie, si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable,

- soit par un chlorure d'acide de formule (IX) :

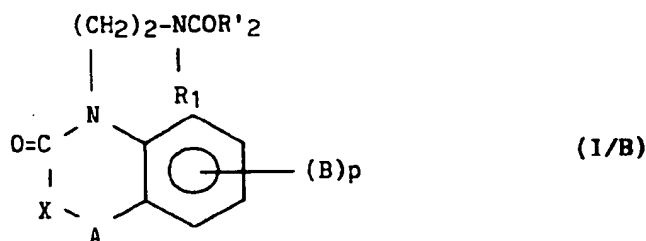


ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R'₂ signifiant ici :

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
- un groupement cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle, le terme hétéroaryle ayant la même signification que précédemment,

pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :



cas particulier des dérivés de formule (I) dans laquelle m, X, A, B, p, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment, B ne pouvant représenter un chaînon -CH₂-CH₂-NR₁COR₂, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation,

15

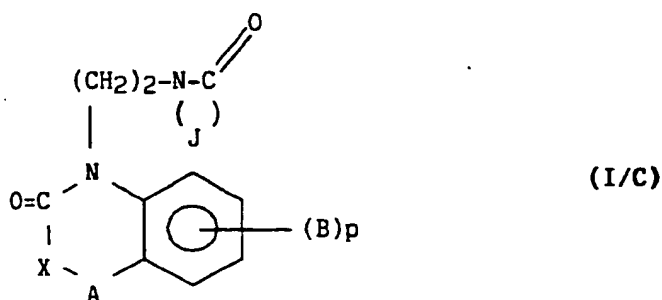
dérivé de formule (I/B) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (X) :



dans laquelle R₃ et R₄ ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable,

30

dérivé de formule (I/B) qui lorsque R'₂ représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R₁ représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/C) :

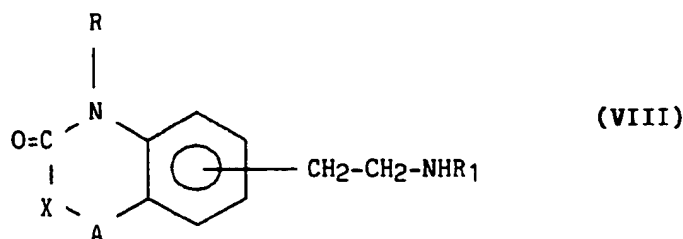


dans laquelle B, p, X et A ont la même signification que précédemment étant entendu que B ne peut représenter un groupement -CH₂-CH₂-NRCOR₂ et J représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R₁ et R₂ forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles inférieur,

50

que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie. caractérisé lorsque B représente un chaînon CH₂CH₂NR₁COR₂ en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (VIII) :

55

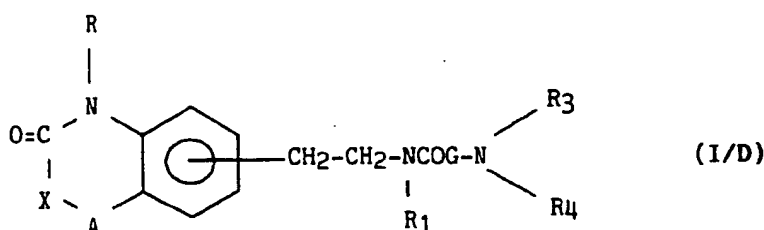


10 dans laquelle R_1 , R, X et A ont la même définition que dans la formule (I),
que l'on traite :

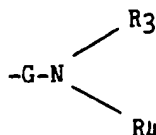
* ou bien par un dérivé de formule (VII) :



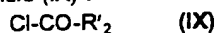
25 dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R_3 et R_4 ayant la même signification que dans la formule (I),
éventuellement en présence d'un agent alcalin,
pour conduire à un dérivé de formule (I/D), cas particulier des dérivés de formule (I) :



40 dans laquelle X et A, R_1 , R_3 , R_4 et G ont la même définition que précédemment, et R représente un atome
d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
 R_2 signifiant ici un groupement :



50 que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation
et que l'on salifie, si on le désire, par un acide pharmaceutiquement acceptable, ou lorsque R représente
un atome d'hydrogène par une base pharmaceutiquement acceptable,
* ou bien par un chlorure d'acide de formule (IX) :

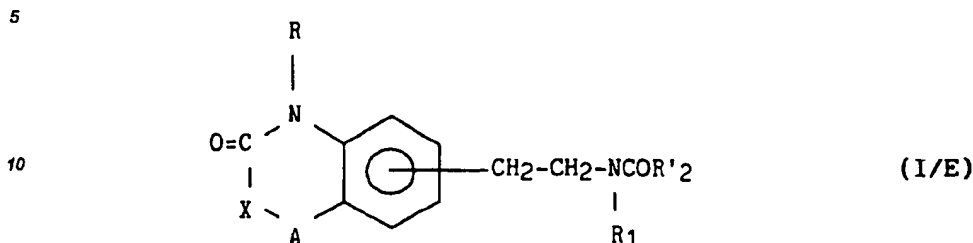


ou par l'anhydride d'acide correspondant,

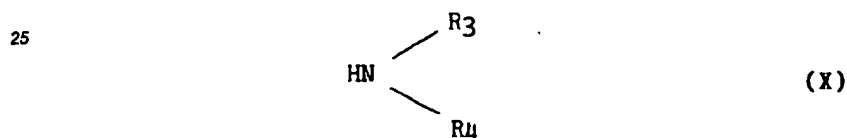
R'_2 signifiant ici :

- 55
- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
 - un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluoro-

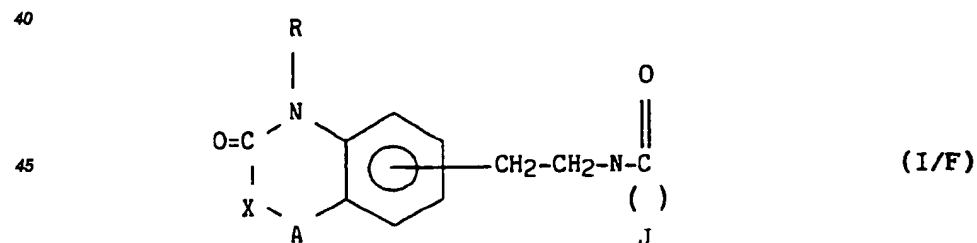
méthyle, le terme hétéroaryle ayant la même signification que précédemment,
 – un groupement imidazolyle éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,
 pour conduire à un dérivé de formule (I/E) :



15 cas particulier des dérivés de formule (I) dans laquelle R_1 , X, A et R'_2 ont la même définition que précédemment, R représente un groupement alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène,
 que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on salifie si on le désire par une base pharmaceutiquement acceptable lorsque R représente
 20 un atome d'hydrogène,
 dérivé de formule (I/E) qui dans le cas où R'_2 représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (X) :

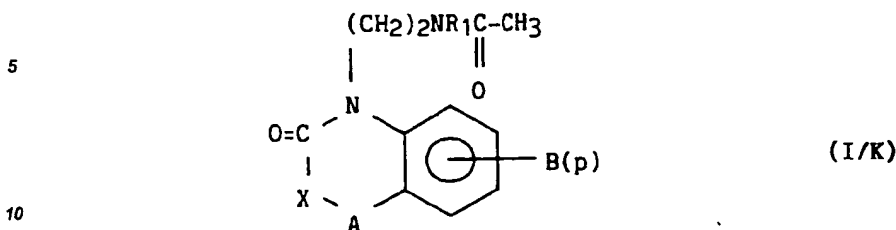


30 dans laquelle R_3 et R_4 ont la même définition que précédemment,
 en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/D) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle
 que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable,
 35 dérivé de formule (I/E) qui lorsque R'_2 représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R_1 représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/F) :

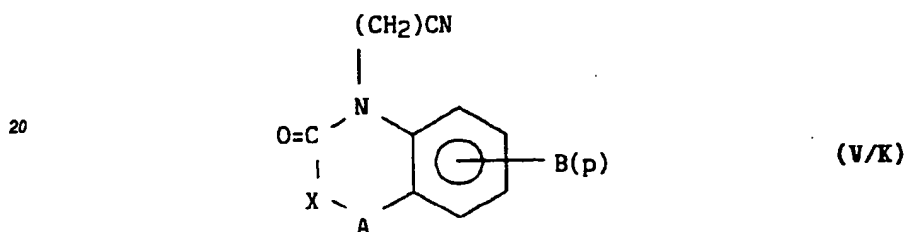


50 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, X et A ont la même signification que précédemment et J représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_2 forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo et éventuellement substitué par un ou
 55 plusieurs groupements alkyles inférieurs,
 que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie et que l'on salifie, si on le désire, lorsque R représente un atome d'hydrogène par une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Procédé de préparation des dérivés de formule (I/K) :



dans laquelle R_1 , A, X, B et p ont la même signification que dans la formule (I) selon la revendication 1, par réduction catalytique des dérivés de formule (V/K) :



dans laquelle X, A, B et p ont la même signification que dans la formule (I) suivie si nécessaire de purification et lorsque R_1 représente un groupement alkyle inférieur du traitement par un agent alkylant.

- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
3. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés pour lesquels R représente un chaînon $(CH_2)_2-NR_1-CO-R_2$, B représente un groupement méthoxy et p représente 1, leurs isomères ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
 4. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un chaînon $(CH_2)_2-NHCOR_2$ avec R_2 représentant un groupement alkyle inférieur ou cycloalkyle et B représente un groupement méthoxy et p vaut 1.
 5. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés selon la revendication 1 pour lesquels B représente un chaînon $(CH_2)_2-NHCOR_2$ avec R_2 représentant un groupement alkyle inférieur ou cycloalkyle, ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
 6. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés selon la revendication 1 pour lesquels X représente une liaison simple, le cas échéant leur isomères et leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
 7. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl) éthyl]acétamide.
 8. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(5-méthoxy 3-benzoxazolinonyl) éthyl]acétamide.
 9. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un groupement $CH_2-CH_2-NHCO-CH_3$, B représente un groupement OCH_3 et p vaut 1.
 10. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(6-méthoxy 3-benzothiazolinonyl) éthyl]acétamide.
 11. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(6-méthoxy 3-benzothiazolinonyl) éthyl]acétamide.

12. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle et B représente un groupement $(CH_2)_2NHCOR_2$ avec R_2 représentant un groupement alkyle inférieur ou cycloalkyle ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(3-méthyl 6-benzoxazolinoyl) éthyl] acétamide.

14. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N[2-(5-méthoxy 3-benzoxazolinonyl) éthyl]cyclopropane carboxamide.

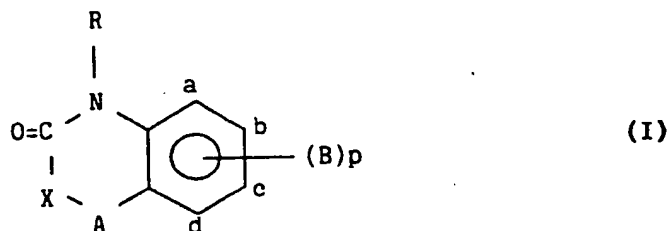
15. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N[2-(5-méthoxy 3-benzothiazolinonyl) éthyl]cyclopropane carboxamide.

16. Procédé de préparation de composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendication 1 à 15 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

17. Procédé de préparation de composition pharmaceutique selon la revendication 16 utile dans le traitement du stress, de l'anxiété, les dépressions saisonnières, les insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, la régulation de l'appétit, l'insomnie, les troubles psychotiques, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la démence sénile, les divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale, du cancer, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

1. Procédé de préparation de composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

A représente un atome d'oxygène ou de soufre,

X représente un groupement CH_2 ou une liaison simple,

R représente :

* ou bien un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur et dans ce cas $p = 1$ et B représente un chaînon $-CH_2-CH_2-NR_1-CO-R_2$ ou R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

et R_2 représente :

. un atome d'hydrogène,

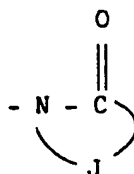
. un groupement cycloalkyle ou alkyle inférieur linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un atome d'halogène,

. un groupement cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

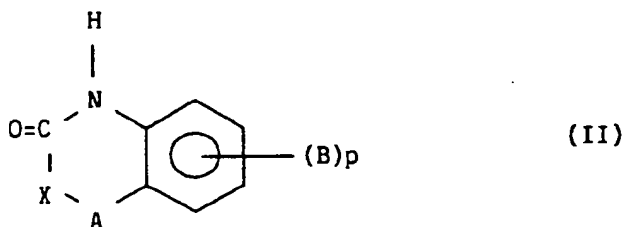
. un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur ou aryle substitué ou hétéroaryle substitué ou arylalkyle substitué, étant entendu que par groupement hétéroaryle on entend un groupement insaturé mono ou bicyclique comprenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène, ou soufre chaque cycle comprenant 4 ou 5 sommets,

. un groupement de formule :

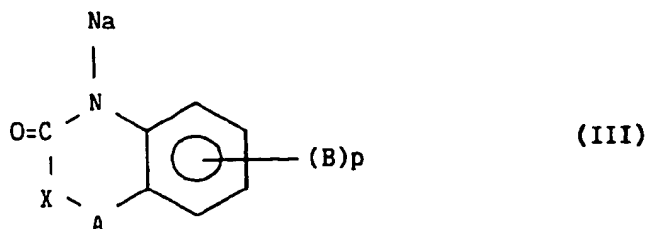
R₃ et R₄ identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène ou un groupement phényle ou phénylalkyle inférieur, ou R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, aromatique ou non, mono ou bicyclique comprenant éventuellement un autre hétéroatome choisis parmi azote, oxygène ou soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué, étant entendu que dans les définitions de R₂, R₃ et R₄, le terme substitué affectant les groupements aryle et arylalkyle et hétéroaryle signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène, ou bien R₁ forme avec R₂ et le groupement N-CO un système hétérocyclique de formule :



caractérisé lorsque B est différent du chaînon $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_1\text{COR}_2$ en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :



57

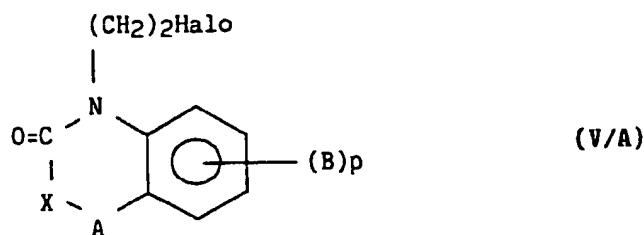


10 dérivé de formule (III) que l'on traite :

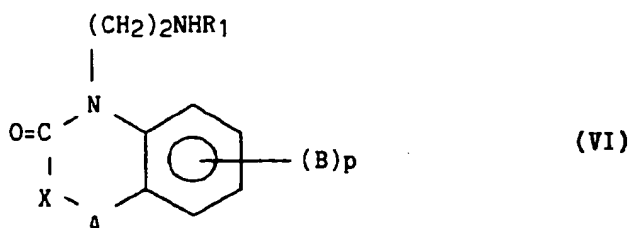
- ou bien par un dérivé de formule (IV/A) :



15 où Hal et Halo identiques ou différents représentent un atome d'halogène,
pour obtenir un dérivé de formule (V/A) :



30 dans laquelle A, X, B, p et Halo ont la même signification que précédemment,
que l'on traite par une amine de formule HNR₁ où R₁ a la même définition que dans la formule (I) pour
obtenir un dérivé de formule (VI) :

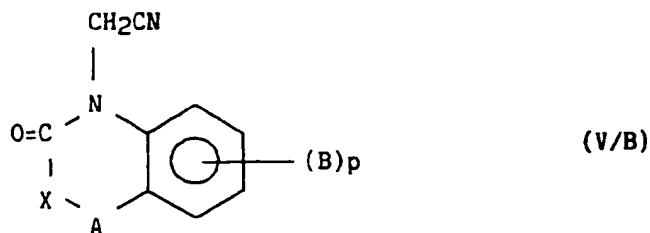


dans laquelle A, B, p, R₁ et X ont la même définition que précédemment,

- ou bien par un dérivé de formule (IV/B) :



45 dans laquelle Hal a la même signification que précédemment,
pour obtenir un dérivé de formule (V/B) :

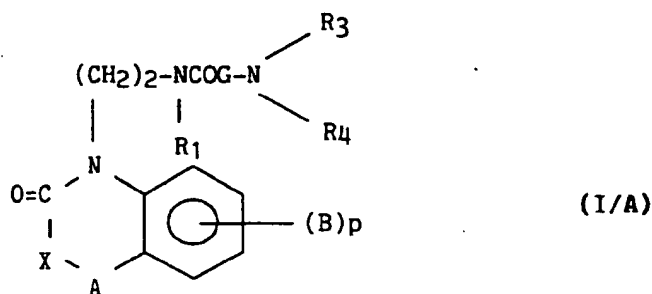


dans laquelle X, A, B et p ont la même signification que précédemment,
dérivé de formule (V/B) que l'on soumet à un agent de réduction puis, lorsque dans le dérivé de formule

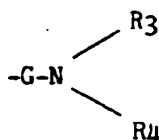
(I) que l'on souhaite obtenir R_1 représente un groupement alkyle inférieur, à un agent d'alkylation, pour obtenir un dérivé de formule (VI) telle que définie précédemment, dérivé de formule (VI) que l'on traite :
- soit par un dérivé de formule (VII) :



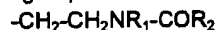
dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R_3 et R_4 ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :



dans laquelle A, B, X, R_1 , R_3 , R_4 , G et p ont la même définition que précédemment, R_2 signifiant ici un groupement :

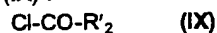


à la condition que B ne représente pas un groupement :



que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie ou cristallisation et que l'on salifie, si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable,

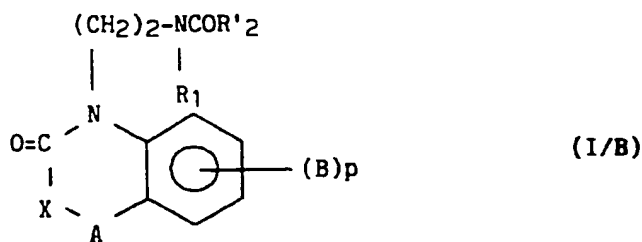
- soit par un chlorure d'acide de formule (IX) :



ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R'_2 signifiant ici :

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
 - un groupement cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
 - un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle, le terme hétéroaryle ayant la même signification que précédemment,
- pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :

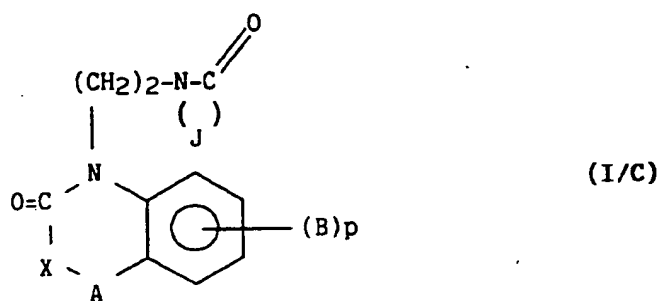


cas particulier des dérivés de formule (I) dans laquelle m, X, A, B, p, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment, B ne pouvant représenter un chaînon -CH₂-CH₂-NR₁COR₂, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation,

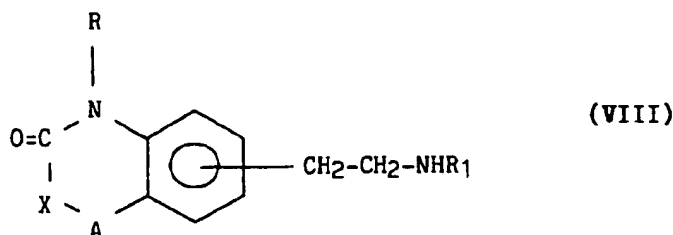
dérivé de formule (I/B) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (X) :



dans laquelle R₃ et R₄ ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable, dérivé de formule (I/B) qui lorsque R'₂ représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R₁ représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/C) :



dans laquelle B, p, X et A ont la même signification que précédemment étant entendu que B ne peut représenter un groupement -CH₂-CH₂-NRCOR₂ et J représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R₁ et R₂ forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles inférieur, que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie, caractérisé lorsque B représente un chaînon CH₂CH₂NR₁COR₂ en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (VIII) :

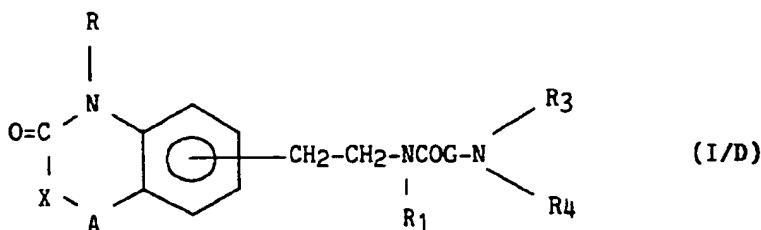


10 dans laquelle R_1 , R, X et A ont la même définition que dans la formule (I),
que l'on traite :

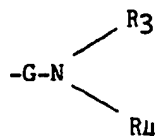
* ou bien par un dérivé de formule (VII) :



25 dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R_3 et R_4 ayant la même signification que dans la formule (I),
éventuellement en présence d'un agent alcalin,
pour conduire à un dérivé de formule (I/D), cas particulier des dérivés de formule (I) :

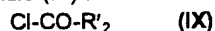


40 dans laquelle X et A, R_1 , R_3 , R_4 et G ont la même définition que précédemment, et R représente un atome
d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
 R_2 signifiant ici un groupement :



50 que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation
et que l'on salifie, si on le désire, par un acide pharmaceutiquement acceptable, ou lorsque R représente
un atome d'hydrogène par une base pharmaceutiquement acceptable,

* ou bien par un chlorure d'acide de formule (IX) :

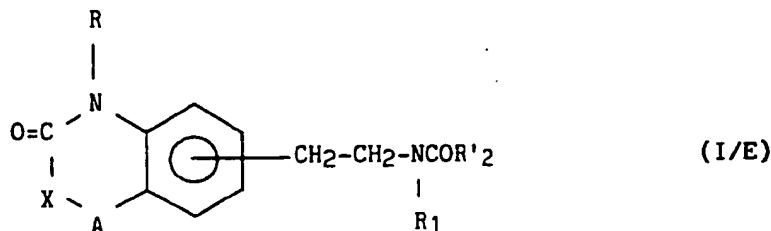


ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R'_2 signifiant ici :

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou cycloalkyle substitué par un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluoro-

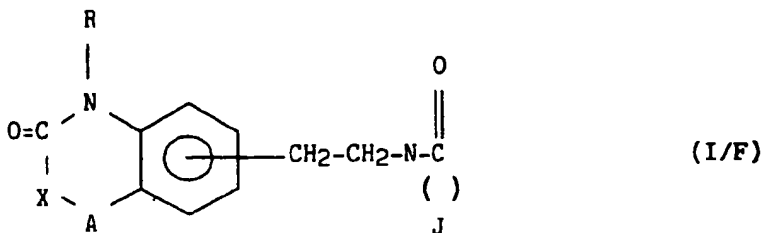
méthyle, le terme hétéroaryle ayant la même signification que précédemment,
 – un groupement imidazolyle éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,
 pour conduire à un dérivé de formule (I/E) :



15 cas particulier des dérivés de formule (I) dans laquelle R_1 , X, A et R'_2 ont la même définition que précédemment, R représente un groupement alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on salifie si on le désire par une base pharmaceutiquement acceptable lorsque R représente un atome d'hydrogène,
 20 dérivé de formule (I/E) qui dans le cas où R'_2 représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (X) :

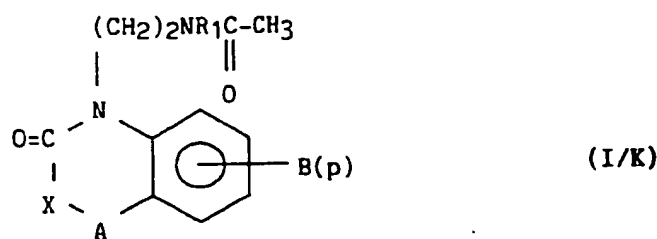


dans laquelle R_3 et R_4 ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/D) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable,
 35 dérivé de formule (I/E) qui lorsque R'_2 représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R_1 représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/F) :

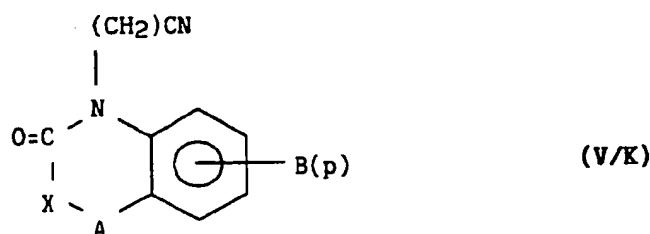


50 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, X et A ont la même signification que précédemment et J représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_2 forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles inférieurs,
 55 que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie et que l'on salifie, si on le désire, lorsque R représente un atome d'hydrogène par une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Procédé de préparation des dérivés de formule (I/K) :



15 dans laquelle R₁, A, X, B et p ont la même signification que dans la formule (I) selon la revendication 1, par réduction catalytique des dérivés de formule (V/K) :



dans laquelle X, A, B et p ont la même signification que dans la formule (I) suivie si nécessaire de purification et lorsque R₁ représente un groupement alkyle inférieur du traitement par un agent alkylant.

- 30 3. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés pour lesquels R représente un chaînon (CH₂)₂-NR₁-CO-R₂, B représente un groupement méthoxy et p représente 1, leurs isomères ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 35 4. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un chaînon (CH₂)₂NHCOR₂ avec R₂ représentant un groupement alkyle inférieur ou cycloalkyle et B représente un groupement méthoxy et p vaut 1.
- 40 5. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés selon la revendication 1 pour lesquels B représente un chaînon (CH₂)₂NHCOR₂ avec R₂ représentant un groupement alkyle inférieur ou cycloalkyle, ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 45 6. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés selon la revendication 1 pour lesquels X représente une liaison simple, le cas échéant leur isomères et leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
7. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(6-méthoxy 3-benzoxazolinonyl) éthyl]acétamide.
8. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(5-méthoxy 3-benzoxazolinonyl) éthyl]acétamide.
- 50 9. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un groupement CH₂-CH₂NHCO-CH₃, B représente un groupement OCH₃ et p vaut 1.
10. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(6-méthoxy 3-benzothiazolinonyl) éthyl]acétamide.
- 55 11. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(5-méthoxy 3-benzothiazolinonyl) éthyl]acétamide.

12. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle et B représente un groupement $(CH_2)_2NHCOR_2$ avec R_2 représentant un groupement alkyle inférieur ou cycloalkyle ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 13. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N [2-(3-méthyl 6-benzoxazolinoyl) éthyl] acétamide.
14. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N[2-(5-méthoxy 3-benzoxazolinonyl) éthyl]cyclopropane carboxamide.
- 10 15. Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé selon la revendication 1 qui est le N[2-(5-méthoxy 3-benzothiazolinonyl) éthyl]cyclopropane carboxamide.
16. Procédé de préparation de composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendication 1 à 15 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.
- 15 17. Procédé de préparation de composition pharmaceutique selon la revendication 16 utile dans le traitement du stress, de l'anxiété, les dépressions saisonnières, les insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, la régulation de l'appétit, l'insomnie, les troubles psychotiques, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la démence sénile, les divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale, du cancer, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 0782

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 174 811 (SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION) * page 9 - page 11; revendications 1,3-5 *	1,21,22	C07D263/58 C07D277/68 C07D413/12
A	EP-A-0 110 781 (RIOM LABORATOIRES-CERM) * revendications 1,10-11 *	1,21,22	A61K31/425 A61K31/42
A	EP-A-0 281 309 (PFIZER INC.) * revendications 1,6,7 *	1,21,22	
D,A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 30, no. 7, Juillet 1987, WASHINGTON D. C. (US) pages 1166 - 1176; J. WEINSTOCK ET AL: 'Synthesis and Evaluation of Non-Catechol D-1 and D-2 Dopamine Receptor Agonists: Benzinidazol-2-one, Benzoxazol-2-one, and the Highly Potent Benzothiazol-2-one 7-Ethylamines' *Pages 1166, 1167; Page 1168 Compose 33, Page 1174*	1,21,22	
X	EP-A-0 242 743 (PFIZER LIMITED) *Pages 5,6; page 16 exemple 13*	18	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 007 772 (MONSANTO COMPANY) *page 7, composé 1*	20	C07D
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 05 JUIN 1992	Examinateur HENRY J.C.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons Δ : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 OCT 92 (P0001)